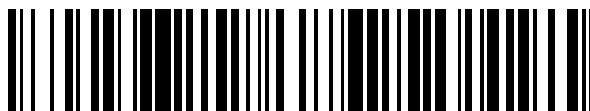


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 104**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 13/00	(2006.01)
C07D 491/04	(2006.01)	
C07D 495/04	(2006.01)	
C07D 513/04	(2006.01)	
A61K 31/517	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	
A61P 31/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015 PCT/US2015/035145**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191743**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015 E 15739039 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3154961**

54 Título: **Derivados de quinazolinona como inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa**

30 Prioridad:

13.06.2014 US 201462011775 P

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

27.05.2020

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404 , US**

72 Inventor/es:

**EVARTS, JERRY;
KAPLAN, JOSHUA;
PATEL, LEENA;
PERREAULT, STEPHANE;
PHILLIPS, BARTON, W.;
PHILLIPS, GARY;
TREIBERG, JENNIFER, A. y
YEUNG, SUET, CHUNG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 763 104 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

Derivados de quinazolinona como inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa

5 CAMPO

[0001] La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos que inhiben selectivamente las actividades de las isoformas de PI3K y sus usos en tratamientos terapéuticos.

10 ANTECEDENTES

[0002] La señalización celular a través de fosfoinositidos 3'-fosforilados se ha implicado en una variedad de procesos celulares, por ejemplo, la transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, la inflamación y la inmunidad (Rameh et al, J. Biol Chem, 274: 8347-8350, 1999). La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI 3-quinasa o PI3K) es responsable de generar estos productos de señalización fosforilados. PI3K se identificó inicialmente como una proteína asociada con oncoproteínas virales y factor de crecimiento receptor quinasa de tirosinas que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al., Trends Cell Biol., 2: 358-60, 1992).

[0003] Tres clases de la PI-3-quinasa (PI3K) están propuestas en base a las especificidades de sustrato. Fosfatilato de fosfatidilinositol de clase I PI3K s (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato de fosfato y fosfatidilinositol-3,4-bifosfato de fosfato, 4,5-trifosfato, respectivamente. Además, los PI3K de Clase II fosforilan PI y el fosfatidilinositol-4-fosfato, y fosforilato PI de Clase III PI3K.

[0004] La purificación inicial y la clonación molecular de PI 3-quinasa revelaron que era un heterodímero que constaba de las subunidades p85 y p110 (Otsu y col., Cell, 65: 91-104, 1991; Hiles y col., Cell, 70: 419- 29, 1992). Más tarde, se identificaron cuatro PI3K de Clase I distintas y se designaron como isoformas PI3K α , β , δ y γ . Cada isoforma consta de una subunidad catalítica distinta de 110 kDa y una subunidad reguladora. Las subunidades catalíticas de PI3K α , β , δ (es decir, p110 α , p110 β , y p110 δ , respectivamente) interactúan, de forma individual, con la misma subunidad reguladora p85, mientras que la subunidad catalítica de PI3K γ (p110 γ) interactúa con una subunidad reguladora distinta p101.

[0005] Los estudios también han demostrado que cada isoforma PI3K tiene un patrón de expresión distinto. Por ejemplo, *PIK3CA* que codifica PI3K α con frecuencia está mutado en cánceres humanos (Engelman, Nat. Rev. Cancer, 9: 550-562, 2009). Además, PI3K δ generalmente se expresa en células hematopoyéticas. Además, se muestra que las isoformas de PI3K están asociadas con la proliferación o la señalización de supervivencia en cánceres, enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Como cada isoforma PI3K tiene una función biológica diferente, las isoformas PI3K son objetivos potenciales para tratar el cáncer o el trastorno (patentes de EE.UU. Números 6,800,620; 8,435,988; 8,673,906; publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos número US2013/0274253).

[0006] Por lo tanto, hay una necesidad para el desarrollo de agentes terapéuticos que inhiben isoformas PI3K para tratar las enfermedades, trastornos o condiciones que están mediadas por PI3K.

[0007] El documento US 2002/161014 se refiere a métodos para inhibir la actividad de la isoforma del fosfatidilinositol 3-quinasa delta (PI3K δ), y métodos para tratar enfermedades.

[0008] El documento WO 2013/032591 se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que se describen para modular la actividad de la quinasa, incluida la actividad de la PI 3-quinasa, y sus usos.

[0009] El documento WO 2012/037204 se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan PI3K δ que se describe que son útiles en el tratamiento de diversos cánceres, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias en mamíferos y métodos para fabricar y usar estos compuestos..

[0010] El documento WO 2014/100765 se refiere a compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se describen como útiles para inhibir las isoformas de PI3K, tales como PI3K δ , y sus usos.

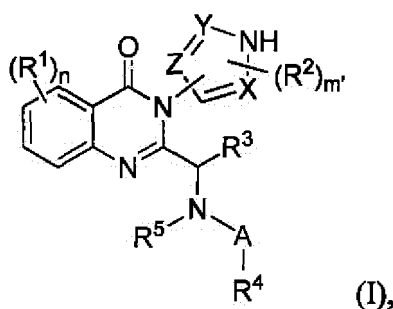
[0011] El documento WO 2014/128612 se refiere a la preparación y uso de derivados de quinazolina-4-ona como candidatos a fármacos para la modulación, en particular la inhibición de la actividad o función de la familia de fosfoinositida 3 'OH quinasa (PI3K).

60 SUMARIO

[0012] La presente solicitud proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de isoformas de PI3K. La aplicación también proporciona composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos para usar y fabricar los compuestos. Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles

en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por isoformas de PI3K. La aplicación también proporciona compuestos para su uso en terapia. La aplicación proporciona además compuestos para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K. Además, la aplicación proporciona usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por las isoformas de PI3K.

[0013] En un primer aspecto, la presente aplicaciones proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



en donde:

X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y y Z es C (R');

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

m' es 0 o 1;

A es un enlace simple o C(O);

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxí, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, haloC₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido y C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene al menos dos heteroátomos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, y C₂₋₆ alquinilo opcionalmente sustituido; y

R⁵ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

[0014] La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I), en donde:

A es un enlace sencillo o C(O);

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y -SO₂C₁₋₄ alquilo;

cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

R³ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo o arilo C₆₋₁₀, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o C₁₋₄ alcoxi, en donde el alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, donde cada uno de los C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ restos heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo y C₁₋₆ haloalquilo; y

R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; o R⁵ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

5 **[0015]** La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, en donde

10 (i) cada R¹ se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, ciano, metilsulfonilo y etilsulfonilo; y/o
 (ii) cada R² se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, metoxipropilo, etoxietil, etoxietil, etoxietil, etoxipropilo, etoxietilo etoxipropilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

15 **[0016]** La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, en donde

20 (i) R³ se selecciona de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, benciloximetilo, benciloxietilo, benciloxipropilo, -CH₂OH, -C₂H₄OH, y -C₃H₆OH; y/o

(ii) R⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo; o

25 (iii) R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo.

[0017] La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, en donde

30 (i) R⁴ es un anillo monocíclico heteroarilo que tiene al menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, -NH₂, C₁₋₄ alquilo y C₂₋₄ alquinilo, en donde el resto de C₂₋₄ alquinilo está sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo y C₁₋₄ haloalquilo;

35 (ii) R⁴ es un heteroarilo bicíclico que tiene al menos un anillo aromático, al menos dos átomos de nitrógeno y al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, -NH₂ y C₁₋₄ alquilo; o

40 (iii) R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirdazinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, en donde cada grupo está seleccionado independientemente de uno o dos grupos, uno de los cuales está constituido de bromo, cloro, flúor, yodo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo y C₂₋₄ alquinilo, en donde el resto C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, donde cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ heteroarilo está
 45 opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado de fluoro, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, y trifluoroetilo.

[0018] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o atropisómero de los mismos. En realizaciones adicionales, el compuesto es un enantiómero (S). En otras realizaciones, el compuesto es un enantiómero (R). En otras realizaciones adicionales, el compuesto es un atropisómero.

[0019] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el primer o el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden seleccionarse de portadores, adyuvantes y excipientes.

60 **[0020]** En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con el primer y el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un ser humano que lo necesite, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer, neoplasias hematológicas, leucemias, linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células
 65 plasmáticas, tumor sólido, inflamación, fibrosis, trastornos autoinmunes, afecciones alérgicas, hipersensibilidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad

y enfermedades autoinmunes. En una realización de este aspecto, la enfermedad o afección se selecciona entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculiti, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes, rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, recto cáncer, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cabeza y cuello cáncer, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales, cáncer de huesos y sarcoma de tejidos blandos. En una realización adicional de este aspecto, el tumor sólido se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de mama.

[0021] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con el primer y el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en un método para inhibir la actividad de un polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa.

[0022] En un sexto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con el primer y el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en un método para inhibir reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de células cancerosas.

[0023] En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto según el primer o el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, y una etiqueta y/o instrucciones de uso. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección puede estar asociada o mediada por la actividad de PI3K.

[0024] En un aspecto octavo, la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con el primer y el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos para su uso en terapia.

[0025] Además se proporcionan por la presente invención es el compuesto de acuerdo con la primera y la segunda aspecto, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por las isoformas de PI3K. Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con el primer y el segundo aspecto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por las isoformas de PI3K. En ciertas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección está asociada o mediada por PI3K. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno inflamatorio. En otras realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer.

[0026] La presente invención también proporciona artículos de fabricación que incluyen un compuesto de acuerdo con el primer o el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos. y un contenedor. En una realización, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0027] La siguiente descripción expone métodos de ejemplo, parámetros y similares. Dicha descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente solicitud, sino que se proporciona como realizaciones ejemplares.

[0028] Como se usa en este documento, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinadas generalmente a tener los significados como conjunto a continuación, excepto en la medida que el contexto en donde se utilizan indique lo contrario.

[0029] Se usa un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono. Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; Los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica ni implica direccionalidad en el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

[0030] El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0031] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. En ciertas realizaciones, el término

"aproximadamente" incluye la cantidad indicada \pm 10%. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada \pm 5%. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada \pm 1%. Además, el término "acerca de X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, p. ej., la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

[0032] "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado. Como se usa en la presente memoria, alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁₋₂₀ alquilo), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, C₁₋₈ alquilo), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, C₁₋₆ alquilo), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, C₁₋₄ alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pueden abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo.

[0033] "Alquenilo" se refiere a un grupo alifático que contiene un doble enlace por lo menos un carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂₋₂₀ alquenilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alquenilo), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alquenilo), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0034] "Alquinilo" se refiere a un grupo alifático que contiene un triple enlace al menos un carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂₋₂₀ alquinilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alquinilo), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alquinilo), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquinilo). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

[0035] "Alcoxi" se refiere al grupo "alquilo-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0036] "Acilo" se refiere a un grupo -C(=O)R, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroalquilo, o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzilo.

[0037] "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido", que se refiere a la -C grupo (=O) NR^yR^z y un grupo "N-amido" que se refiere al grupo -NR y C(=O)R^z, en donde R^yR^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0038] "Amino" se refiere al grupo -NR^yR^z en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0039] "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico) que incluye sistemas fusionados. Como se usa aquí, arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₆₋₂₀ arilo), 6 a 12 átomos de anillo de carbono (es decir, C₆₋₁₂ arilo), o anillo de carbono de 6 a 10 átomos (es decir, C₆₋₁₀ arilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Ariilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

[0040] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

[0041] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen, sistemas de anillos puenteados, y espiro fusionados. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un alquenilo). Como se utiliza aquí, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de anillo de carbono (es decir, C₃₋₂₀ cicloalquilo), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ cicloalquilo), carbono de 3 a 10 anillo átomos (es decir, C₃₋₁₀ cicloalquilo), 3 a 8 átomos de anillo de carbono (es decir, C₃₋₈ cicloalquilo), o 3 a 6 átomos de carbono de anillo (es decir, C₃₋₆ cicloalquilo). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0042] "Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de restos halógenos unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

[0043] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono (y cualquier

hidrógeno asociados átomos) están sustituidos cada uno independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en el presente documento, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

[0044] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos condensados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en este documento, heteroarilo incluyen 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₁₋₂₀ heteroarilo), de 3 a 12 átomos de carbono de anillo de carbono (es decir, C₃₋₁₂ heteroarilo), o anillo de carbono de 3 a 8 átomos (es decir, C₃₋₈ heteroarilo); y 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se definió anteriormente.

[0045] "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterocicloalquilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterocicloalquilo que tiene al menos un alqueno). Un heterocicloalquilo puede ser un anillo único o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados o espiro. Como se usa aquí, heterocicloalquilo tiene de 2 a 20 carbonos en el anillo átomos de (es decir, C₂₋₂₀ heterocicloalquilo), de 2 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, C₂₋₁₂ heterocicloalquilo), de 2 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo), de 2 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, C₂₋₈ heterocicloalquilo), de 3 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, C₃₋₁₂ heterocicloalquilo), de 3 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, C₃₋₈ heterocicloalquilo), o 3 a 6 átomos de carbono anulares (es decir, C₃₋₆ heterocicloalquilo); que tienen 1 a 5 heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo.

[0046] "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

[0047] "Oxo" se refiere al grupo (=O) o (O).

[0048] "Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

[0049] Ciertos nombres químicos alternativos utilizados comúnmente pueden ser utilizados. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, *etc.*, también puede denominarse un grupo "alquilenilo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se denominan en este documento como un resto, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto se une al resto de la molécula.

[0050] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los cuales no es así. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado que puede ser reemplazado o no por un resto distinto de hidrógeno.

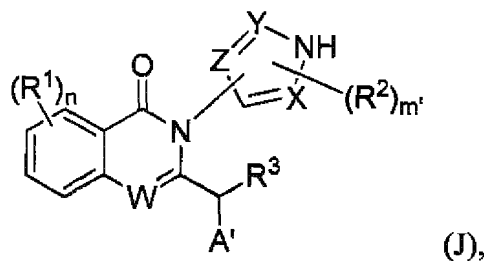
[0051] El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. A modo de ejemplo, puede haber uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes. Los polímeros o similares estructuras indefinidas hechas al definir sustituyentes con sustituyentes adicionales adjuntos *ad infinitum* (*p. ej.*, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente por un grupo heteroalquilo sustituido, *etc.*) no están destinados a ser incluidos en este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en este documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas a arilo sustituido (arilo sustituido). De forma similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 flúor o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno adyacentes). Tales patrones de

sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en la materia. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos aquí. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a, "alquilarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido.

[0052] En algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En realizaciones adicionales, " cicloalquilo sustituido " se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, hidroxilo; "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi y ciano, y "sulfonilo sustituido" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en donde R está sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En otras realizaciones, el uno o más sustituyentes pueden estar adicionalmente sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras realizaciones, los sustituyentes pueden estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

Compuestos inhibidores de PI3K

[0053] La presente solicitud describe además compuestos que funcionan como inhibidores de isoformas PI3K. Los inhibidores de PI3K pueden ser compuestos que tienen la estructura de Fórmula (J):



en donde:

W es CH o N;

X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y y Z es C (R');

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

m' es 0 o 1; A' es OR⁴, N(R⁵)C(O)R⁴ o NR⁵R⁴;

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y sulfonilo opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente entre halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NH₂, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo opcionalmente sustituido; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, en donde R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico; o una sal, isómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0054] La presente solicitud describe además compuestos que tienen la Fórmula (J), en donde

W es CH o N;

X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y y Z es C (R');

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

m' es 0 o 1; A' es OR⁴, N(R⁵)C(O)R⁴ o NR⁵R⁴;

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -NH₂, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y sulfonilo opcionalmente sustituido;

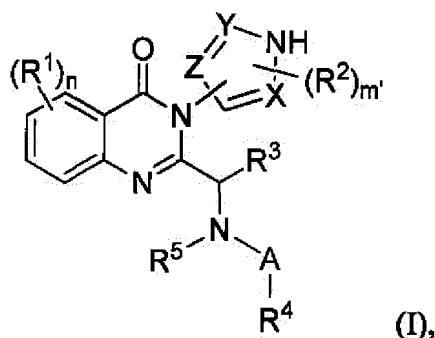
cada R² se selecciona independientemente de halo, -NH₂, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

5 R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NH₂, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, y alquinilo opcionalmente sustituido; y

10 R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, en donde R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico; o una sal, isómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0055] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona inhibidores de PI3K que son compuestos de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I):



en donde:

30 X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y y Z es C(R');

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

m' es 0 o 1;

A es un enlace sencillo o C(O);

35 cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

40 cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, haloC₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido y C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

45 R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene al menos dos heteroátomos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, y C₂₋₆ alquinilo opcionalmente sustituido; y

50 R⁵ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

[0056] Se describen además los compuestos de Fórmula (I), en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y, y Z es N;

n es 1 o 2;

55 m' es 0 o 1;

A es un enlace simple o C(O);

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el alquilo resto está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

60 cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y -SO₂C₁₋₄ alquilo; cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

R³ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo o arilo C₆₋₁₀, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o C₁₋₄ alcoxi, en donde el alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo;

65 R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquinilo está

opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, donde cada uno de los C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ restos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo o C₁₋₆ haloalquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; o R⁵ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros; o una sal, isómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 [0057] Se describen además compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I), en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R¹) y N, en donde al menos uno de X, Y, y Z es N;

n es 1 o 2;

m' es 0 o 1;

10 A es un enlace simple o C(O);

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -NH₂, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y -SO₂C₁₋₄ alquilo; cada R² se selecciona independientemente entre halo, -NH₂, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el alquilo

15 resto está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

R³ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo o arilo C₆₋₁₀, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o C₁₋₄ alcoxi, en donde el alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados

20 independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, donde cada uno de los C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ restos heteroarilo

están opcionalmente sustituidos con halo o C₁₋₆ haloalquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; o R⁵ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros; o una sal, isómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 [0058] En una realización, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (I), en donde cada R¹ se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, ciano, metilsulfonilo y etilsulfonilo;

cada R² se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, metoxipropilo,

30 etoxipropilo, etoxilo, etoxilo, etoxilo, etoxilo, etoximetilo, etoximetilo, etoximetilo ciclobutilo;

R³ se selecciona de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, benciloximetilo, benciloxietilo, benciloxipropilo, -CH₂OH, -C₂H₄OH, y -C₃H₆OH;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo; y

35 R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, y imidazotriazinilo, en donde cada uno de los purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, o los restos

imidazotriazinilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, -NH₂, C₁₋₄ alquilo y C₂₋₄ alquinilo, en donde el resto C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀

40 arilo o C₃₋₈ heteroarilo, en donde cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo.

[0059] En una realización adicional, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (I), en donde

45 cada R¹ se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, ciano, metilsulfonilo y etilsulfonilo;

cada R² se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, metoxipropilo,

50 etoxipropilo y etoxilo, ciclopropilo, etoximetil, ciclopropilo, etoximetil, ciclopropilo, etoximetilo;

R³ se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, benciloximetilo, benciloxietilo, benciloxipropilo, -CH₂OH, -C₂H₄OH, y -C₃H₆OH;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo; y

55 R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, imidazotriazinilo, o pirazolopirimidinilo, en donde cada uno de los purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, restos imidazotriazinilo, o pirazolopirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros

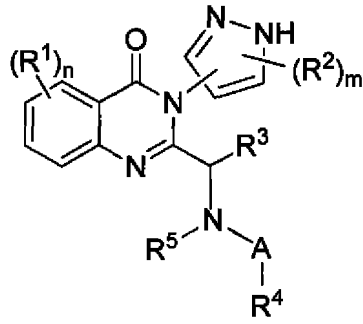
seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, -NH₂, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₂₋₄ alquinilo, en donde el C₂₋₄ resto alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, donde cada uno de los C₆₋₁₀ arilo o

60 C₃₋₈ restos heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionado de fluoro, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo.

[0060] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tienen la estructura de Fórmula (IA):

65

5



(Ia)

10

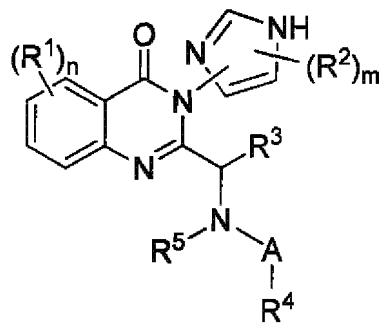
15

en donde n, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en el presente documento; m es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

20

[0061] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tienen la estructura de Fórmula (Ib):

25



(Ib)

30

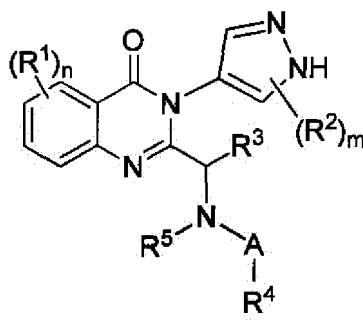
35

en donde n, m, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

40

[0062] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tienen la estructura de Fórmula (II):

45



(II),

50

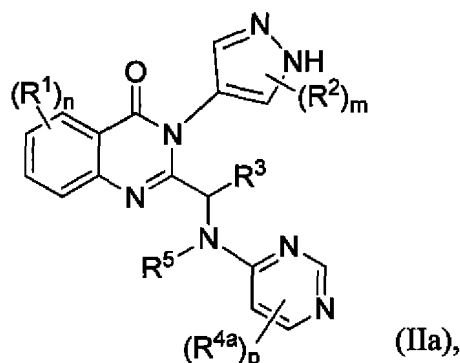
55

en donde n, m, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

60

[0063] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (IIa):

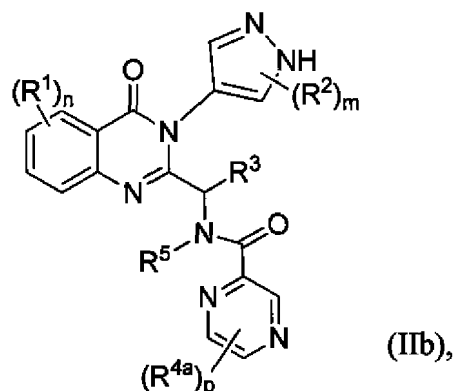
65



15 en donde n, m, R¹, R², R³, y R⁵ son como se definen en el presente documento;
p es 0, 1, 2 o 3;

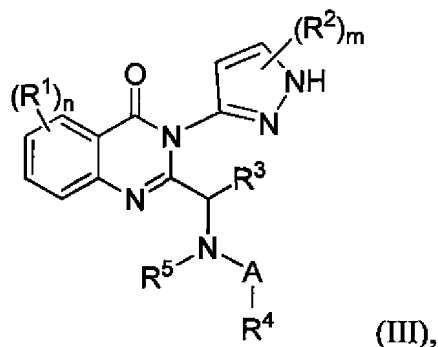
20 cada R^{4a} se selecciona independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₂₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo C₃₋₈, en donde cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y C₁₋₆ haloalquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

25 **[0064]** La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (IIb):



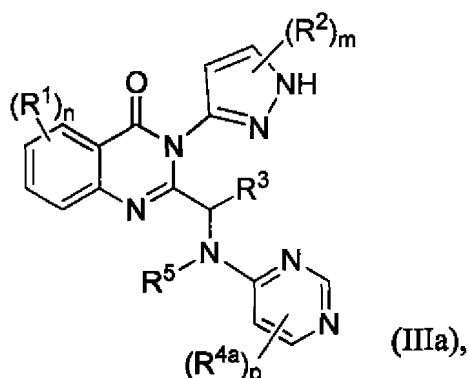
45 en donde n, m, p, R¹, R², R³, R^{4a} y R⁵ son como se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

50 **[0065]** La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tienen la estructura de Fórmula (III):



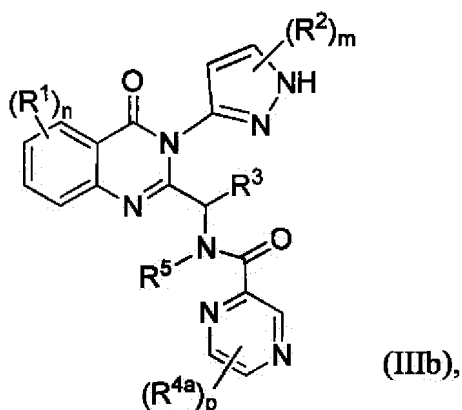
65 en donde n, m, A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

[0066] La presente invención proporciona además un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIIa):



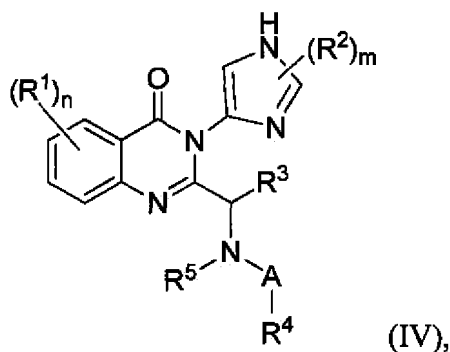
20 en donde n, m, p, R¹, R², R³, R^{4a} y R⁵ son como se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

[0067] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (IIIb):



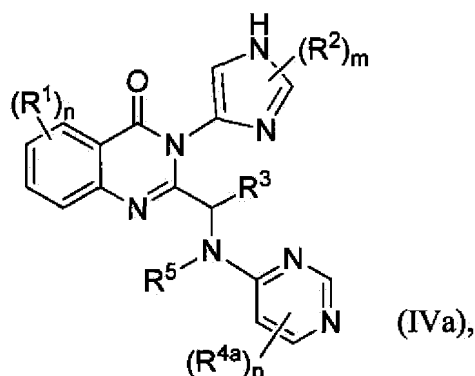
45 en donde n, m, p, R¹, R², R³, R^{4a} y R⁵ son como se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

[0068] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tienen la estructura de Fórmula (IV):



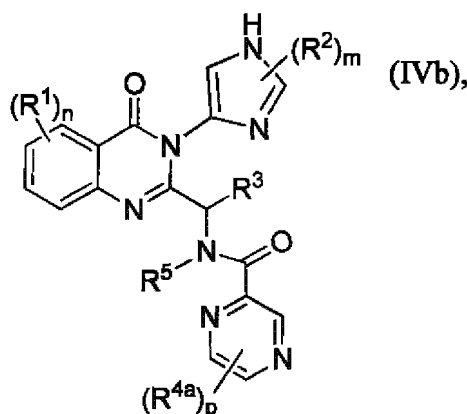
65 en donde n, m, A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

[0069] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (IVa):



20 en donde n, m, p, R¹, R², R³, R^{4a} y R⁵ son como se define en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

25 [0070] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (IVb):



45 en donde n, m, p, R¹, R², R³, R^{4a} y R⁵ son como se definen en el presente documento;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

50 [0071] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb),
(IVa) o (IVb), en donde cada R^{4a} se selecciona independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo,
y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, en donde cada
uno de los restos C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros
seleccionados independientemente de halo, y C₁₋₆ haloalquilo. En algunas otras realizaciones, cada R^{4a} se selecciona
independientemente entre bromo, fluoro, cloro, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo,
trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, y C₂₋₄ alquinilo, en donde el resto C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente
sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₄₋₈ heteroarilo, en donde cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo está
opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo,
55 fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo.

60 [0072] En cualquiera de las fórmulas anteriores (IA), (Ib), (II), (III) y (IV), en donde n, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se
descrito aquí; m es 0, 1 o 2; y A es un enlace simple o C (O). Además, en una realización de cualquiera de las fórmulas
anteriores (IIa) (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) y (IVb), en donde n, R¹, R², R³ y R⁵ son como se describen en el presente
documento; m es 0 o 1; p es 2 o 3; y cada R^{4a} se selecciona independientemente de halo, ciano, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄
haloalquilo, y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, en
donde cada uno de los C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo restos está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros
seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo,
65 difluoroetilo, y trifluoroetilo.

[0073] En una realización, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 2 ó 3. En otras realizaciones, n es 1 o 2. En ciertas realizaciones, n es 1 y R¹ resto puede estar situado en cualquier posición del fenilo del anillo de quinazolinona. En otra realización, n es 2. Tanto R¹ sustituyentes o restos pueden ser el mismo o diferente. Dos restos R¹ pueden estar situados en cualquiera de las dos posiciones del fenilo del anillo de quinazolinona. A modo de ejemplo, el primer R¹ puede ser orto, meta o para al segundo R¹. En otra realización más, n es 3. Todos los sustituyentes o restos R¹ pueden ser iguales o diferentes, o dos R¹ pueden ser iguales y diferentes del tercer R¹. Tres restos R¹ pueden estar situados en cualquiera de las tres posiciones del fenilo del anillo de quinazolinona. Por ejemplo, el primer R¹ puede ser orto al segundo R¹, y el primer R¹ puede ser para al tercer R¹. En otra realización más, n es 4. Todos los sustituyentes R¹ pueden ser iguales o diferentes, tres R¹ pueden ser iguales y diferentes del cuarto R¹, dos R¹ pueden ser iguales y diferentes del tercero y el cuarto R¹.

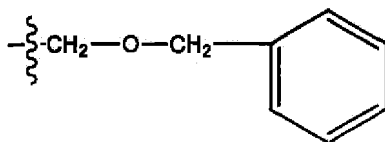
[0074] En algunas otras realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo C₁₋₆ sulfonilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, opcionalmente sustituido C₁₋₄ alquilo, opcionalmente sustituido C₁₋₄ haloalquilo, opcionalmente sustituido C₁₋₄ alcoxi, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y opcionalmente sustituido C₁₋₄ alquilsulfonilo. En otras realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alquilsulfonilo. En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, y propilsulfonilo. En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de flúor, cloro, yodo, ciano, metilo, etilo, difluorometilo (-CHF₂), trifluorometilo (-CF₃), metoxi, metilsulfonilo (-SO₂CH₃), ciclopropilmetilo, y ciclopropilo. En una realización, cada R¹ es independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, metilsulfonilo, metilo, y trifluorometilo.

[0075] En una realización, m es 0. En una realización adicional, m es 1 ó 2. En otra realización, m es 1 y el sustituyente o resto R² puede estar situado en cualquier posición del anillo. En la realización donde m es 2, ambos sustituyentes R² pueden ser iguales o diferentes. Se pueden ubicar dos restos R² en cualquiera de las dos posiciones del anillo. Por ejemplo, el primer R² puede ser orto al segundo R², y el primer R² puede ser para al tercer R². Se entiende que cuando dos de X, Y, y Z son N, m puede ser 0, 1, o 2.

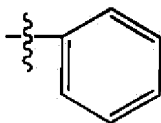
[0076] En una realización, m' es 0. En algunas realizaciones, m' es 1 y R² puede estar ubicado en la posición del átomo del anillo de carbono (p. ej., no X, Y o Z en donde uno de X, Y o Z es el punto de unión al anillo de quinazolinona) en el anillo.

[0077] Cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, y C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R² se selecciona independientemente de halo, haloC₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi. En algunas otras realizaciones, cada R² se selecciona independientemente de flúor, cloro, yodo, bromo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, metilo, etilo, propilo, butilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. En una realización, cada R² se selecciona independientemente de flúor, cloro, metilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, metoxietilo, y ciclopropilo.

[0078] R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R³ es hidrógeno, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, aril C₆₋₁₀ alcoxi C₁₋₄ o C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -CH₂OH, -C₂H₄OH, -C₃H₆OH, benciloximetilo (es decir,



), o fenilo (es decir,).

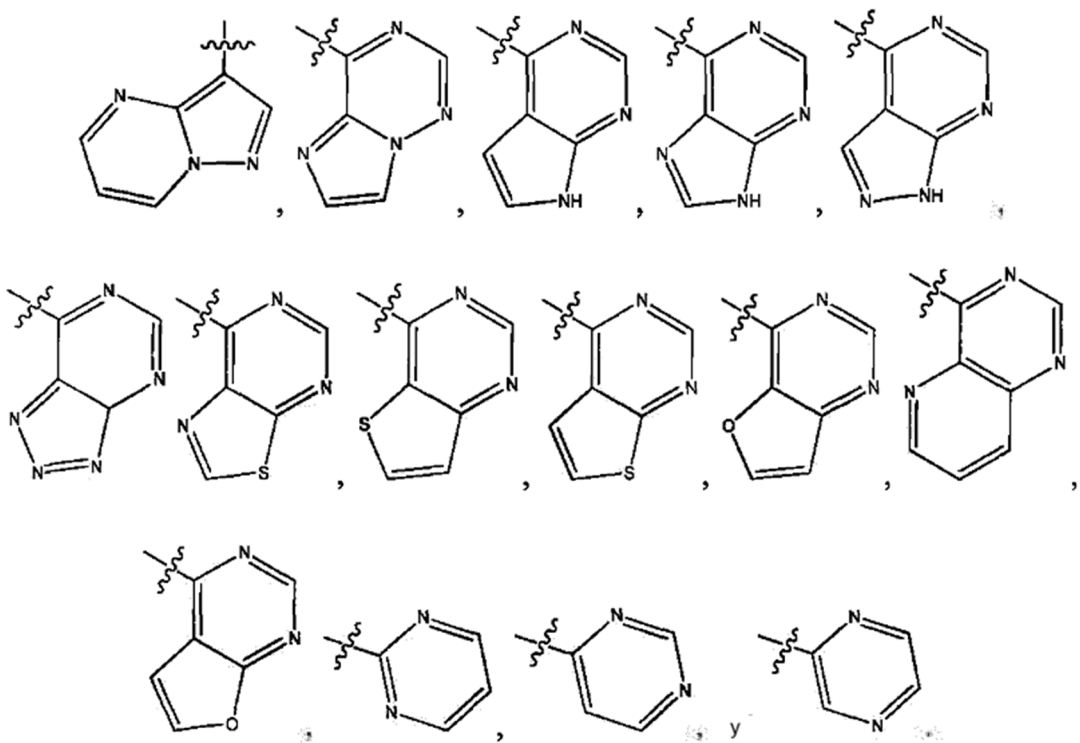


[0079] R⁵ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas otras realizaciones, R⁵ es hidrógeno.

[0080] R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos (por ejemplo, carbono y nitrógeno, respectivamente) opcionalmente forman un anillo de cuatro a ocho miembros heterocíclico. En otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros (es decir, heterocicloalquilo que tiene cuatro a siete miembros del anillo y al menos un miembro del anillo es un heteroátomo). En otra realización, el anillo heterocíclico R³-R⁵ está opcionalmente sustituido con halo. En una realización, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cinco miembros. En ciertas otras realizaciones, el R³-R⁵ heterocíclico anillo es C₄₋₈ heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es azepanilo, azetidino, piperidino, o pirrolidino. En algunas otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es pirrolidino. En una otra forma de realización, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cinco miembros sustituido con halo. En otras realizaciones adicionales, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es pirrolidino sustituido con flúor, cloro, bromo, o yodo.

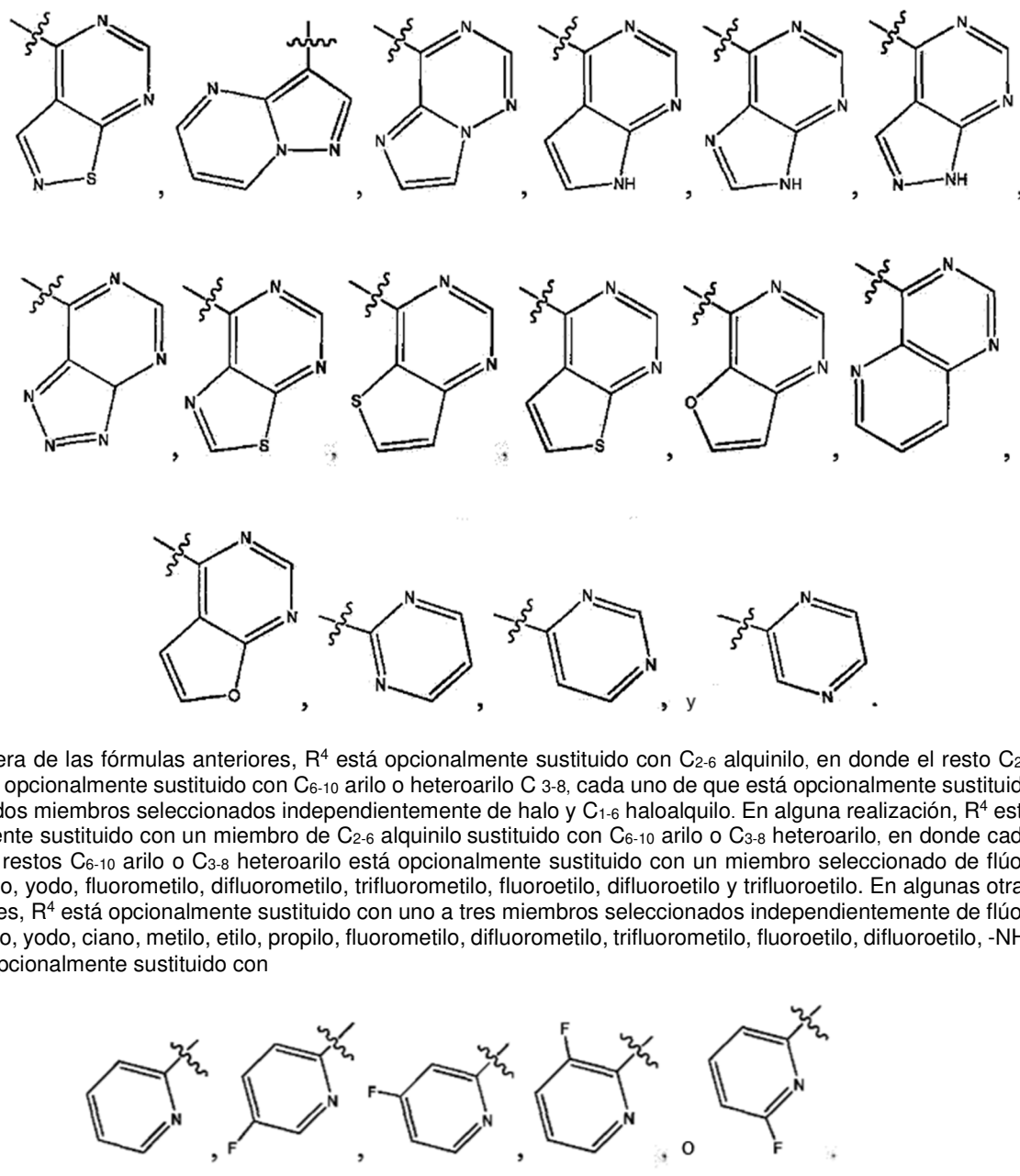
[0081] En una realización, R⁴ es de seis a doce miembros heteroarilo que tiene al menos dos átomos de nitrógeno y al menos un anillo aromático y R⁴ heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NH₂, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo. R⁴ puede ser un heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos átomos de nitrógeno. En ciertas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo bicíclico que tiene al menos un anillo aromático, al menos dos átomos de nitrógeno, y al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S. En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo. En otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, imidazotriazinilo y pirazolopirimidinilo. En alguna otra realización, R⁴ es pirazolopirimidinilo.

[0082] En cualquiera de las fórmulas anteriores, R⁴ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros independientemente seleccionados de halo, ciano, -NH₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, y C₂₋₆ alquinilo, en donde el resto C₂₋₆ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo C₃₋₈, en donde cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en



En realizaciones adicionales, el heteroarilo R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

5
10
15
20
25
30
35
40
45



En cualquiera de las fórmulas anteriores, R⁴ está opcionalmente sustituido con C₂₋₆ alquilino, en donde el resto C₂₋₆ alquilino es opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo C₃₋₈, cada uno de que está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo y C₁₋₆ haloalquilo. En alguna realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con un miembro de C₂₋₆ alquilino sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, en donde cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado de flúor, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo. En algunas otras realizaciones, R⁴ está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, -NH₂ y -C α C opcionalmente sustituido con

[0083] En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente uno o dos, uno de los cuales está opcionalmente sustituido. seleccionado independientemente de cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano y -NH₂. En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, imidazotriazinilo, y pirazolopirilo, cada uno de los cuales está opcionalmente compuesto con cloropropilo. fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano, -NH₂, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo. En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, y -NH₂. En otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con dos miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, y -NH₂. En otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado de cloro, fluoro, bromo, yodo y -NH₂. En algunas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo y R⁴ está opcionalmente sustituido con al menos un -NH₂. En ciertas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo, cada uno sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano y -NH₂, y al

menos uno de los dos o tres miembros es -NH₂. En otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo, cada uno sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, ciano y -NH₂, y al menos uno de los dos o tres miembros es -NH₂. En realizaciones adicionales, R⁴ es isotiazolopirimidinilo o pirazolopirimidinilo, cada uno sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano, -NH₂, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo y al menos uno de los dos o tres miembros es -NH₂.

[0084] En algunas realizaciones, A es C(O). En ciertas realizaciones, A es un enlace sencillo. Todas y cada una de las variaciones de A pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n, m', m, X, Y, Z, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ como se describió anteriormente. En algunas otras realizaciones, A es C(O) y R⁴ es un grupo heteroarilo bicíclico definido anteriormente. En otras realizaciones, A es un enlace sencillo y R⁴ es un grupo heteroarilo bicíclico definido anteriormente. En realizaciones adicionales, A es C(O) y R⁴ es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado de pirimidinilo y pirazinilo. En otras realizaciones, A es un enlace sencillo y R⁴ es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado de pirimidinilo y pirazinilo.

[0085] A' puede ser OR⁴, N(R⁵)C(O)R⁴ o NR⁵R⁴. Todas y cada una de las variaciones de A' se pueden combinar con todas y cada una de las variaciones de n, m', X, Y, Z, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ como se describió anteriormente.

[0086] X, Y, y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y, y Z es C(R'). Por ejemplo, en las fórmulas (Ia) y (Ib) donde X es C(R'), cuando Y es C(R'), Z es N o C(R'); cuando Y es N, Z es N o C(R'); cuando Z es C(R'), Y es N o C(R'); y cuando Z es N, Y es N o C(R'). En la Fórmula (I), X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y y Z es C(R'). En ciertas realizaciones, todos X, Y y Z son C(R'). En algunas realizaciones, dos de X, Y y Z son C(R'). En otras realizaciones, al menos uno de X, Y o Z es C(R'). En ciertas otras realizaciones, al menos dos de X, Y y Z son N. En algunas otras realizaciones, al menos uno de X, Y y Z es N. Se entiende que R' puede ser un punto de unión al anillo de quinazolinona. En tales realizaciones, X, Y o Z es el punto de unión al anillo de quinazolinona mediante la unión R'. R' es independientemente halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R' es independientemente halo, C₁₋₄ alquilo que está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo o C₃₋₆ cicloalquilo. En alguna otra realización, cada R' es independientemente flúor, cloro, yodo, bromo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, metilo, etilo, propilo, butilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización, cada R' es independientemente fluoro, cloro, metilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, metoxietilo, o ciclopropilo. En otra realización, cada R' es independientemente halo, C₁₋₄ alquilo que está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo o C₃₋₆ cicloalquilo. En alguna otra realización, cada R' es independientemente fluoro, cloro, metilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, metoxietilo, o ciclopropilo.

[0087] W puede ser CH o N. Todas y cada una de las variaciones de W pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n, m', X, Y, Z, A', R', R¹, R² y R³ como se describió anteriormente.

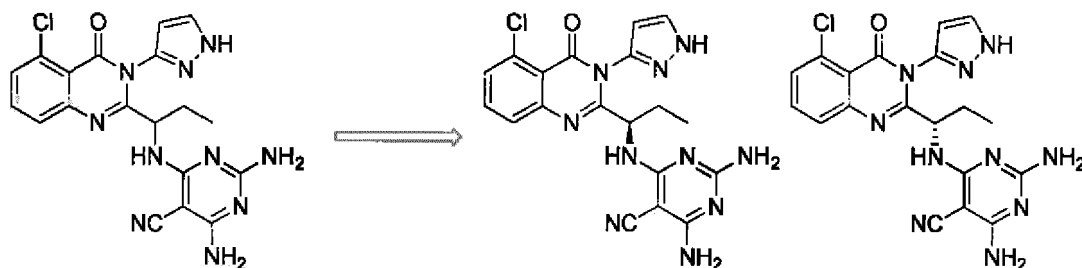
[0088] En una realización de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) y (IVb), n, R¹, R², R³, y R⁵ son como se descrito como Fórmula (I); m es 0, 1 o 2; p es 0, 1, 2 o 3; y R^{4a} se selecciona independientemente de halo, ciano, -NH₂ y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido.

[0089] En una realización, p es 0. En ciertas formas de realización, p es 1, 2, ó 3. En algunas realizaciones, p es 1 ó 2. En algunas formas de realización, p es 1 y resto R^{4a} puede estar situado en cualquier posición del anillo de pirimidinilo o pirazinilo. En otra realización, p es 2 y ambos sustituyentes o restos R^{4a} pueden ser iguales o diferentes; cada uno de los dos restos R^{4a} puede estar ubicado en cualquier posición del anillo de pirimidinilo o pirazinilo. En otra realización más, p es 3 y todos los sustituyentes R^{4a} pueden ser iguales o diferentes, o dos R^{4a} pueden ser iguales y diferentes del tercer R^{4a}.

[0090] En una realización, cada R^{4a} se selecciona independientemente entre halo, -NH₂, ciano, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquinilo es opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, en donde cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo. En algunas realizaciones, cada R^{4a} se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo, en donde al menos un R^{4a} es -NH₂. En realizaciones adicionales, p es 2 o 3, y al menos un R^{4a} es -NH₂. Todas y cada una de las variaciones de p y R^{4a} se pueden combinar con todas y cada una de las variaciones de n, m, R¹, R², R³ y R⁵ como se describió anteriormente.

[0091] Los compuestos de la presente solicitud puede llevar uno o más quirales centros. Los compuestos que llevan el centro quiral tienen la misma fórmula molecular y el mismo nombre químico con diferentes designaciones de estereoisómeros. Por ejemplo, el siguiente 2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo con un centro quiral se puede resolver en los enantiómeros (S) y (R), (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-

ilo)propilo)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo y ((R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



[0092] los compuestos representativos de la presente las aplicaciones se enumeran en la Tabla 1 a continuación. Los compuestos representativos adicionales se enumeran en la Tabla 1a a continuación. Los compuestos se pueden nombrar utilizando los sistemas de nomenclatura y símbolos que son comúnmente reconocidos en el arte de la química, incluyendo, por ejemplo, ChemBioDraw Ultra 12,0, Chemical Abstract Service (CAS), y International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Por ejemplo, el compuesto 1 en la tabla 1 puede denominarse 2,4-diamino-6-[[[(1S)-1-[5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-2-ilo]propilo]amino] pirimidina-5-carbonitrilo o (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo usando IUPAC o ChemBioDraw Ultra 12,0, respectivamente.

Tabla 1. Compuestos representativos (aquellos compuestos que no están incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1		65	
2		66	
3		67	
4		68	
5		69	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
6		70	
7		71	
8		72	
9		73	
10		74	
11		75	
12		76	

60

65

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
13		77	
14		78	
15		79	
16		80	
17		81	
18		82	
19		83	
20		84	

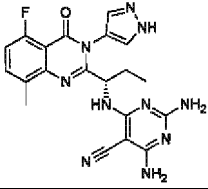
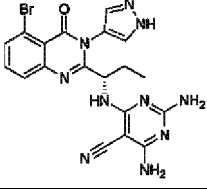
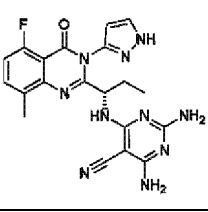
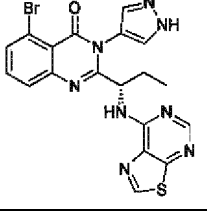
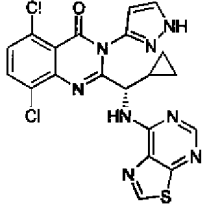
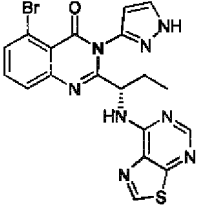
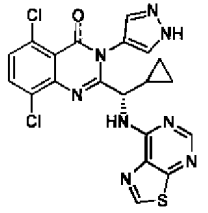
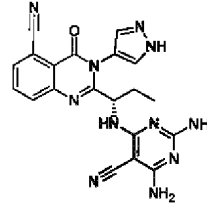
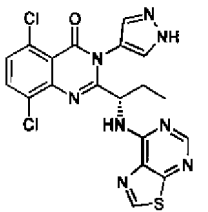
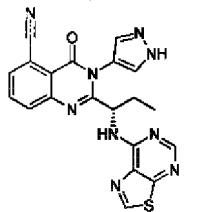
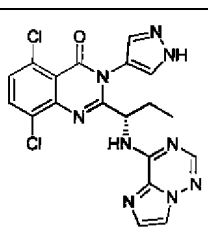
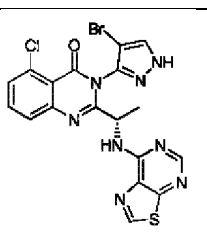
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
21		85	
22		86	
23		87	
24		88	
25		89	
26		90	
27		91	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
28		92	
29		93	
30		94	
31		95	
32		96	
33		97	
34		98	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
35		99	
36		100	
37		101	
38		102	
39		103	
40		104	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
41		105	
42		106	
43		107	
44		108	
45		109	
46		110	
47		111	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
48		112	
49		113	
50		114	
51		115	
52		116	
53		117	
54		118	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
55		119	
56		120	
57		121	
58		122	
59		124	
60		123	
61		125	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
62		126	
63		127	
64			

Tabla 1a. Compuestos representativos (aquellos compuestos que no están incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
127		210	
128		211	
129		212	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
130		213	
131		214	
132		215	
133		216	
134		217	
135		218	
136		219	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
137		220	
138		221	
139		222	
140		223	
141		224	
142		225	
143		226	
144		227	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
145		228	
146		229	
147		230	
148		231	
149		232	
150		233	
151		234	
152		235	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
153		236	
154		237	
155		238	
156		239	
157		240	
158		241	
159		242	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
160		243	
161		244	
162		245	
163		246	
164		247	
165		248	
166		249	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
167		250	
168		251	
169		252	
170		253	
171		254	
172		255	
173		256	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
174		257	
175		258	
176		259	
177		260	
178		261	
179		262	
180		263	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
181		264	
182		265	
183		266	
184		267	
185		268	
186		269	
187		270	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

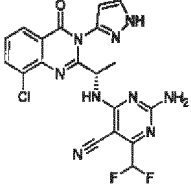
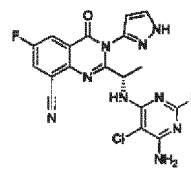
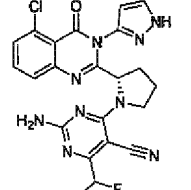
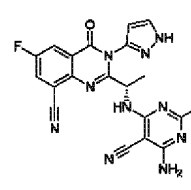
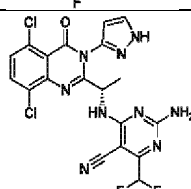
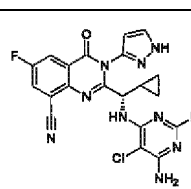
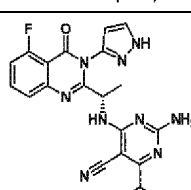
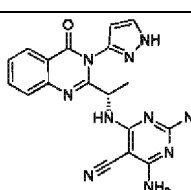
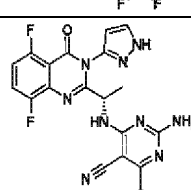
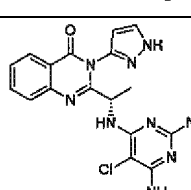
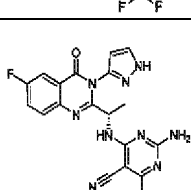
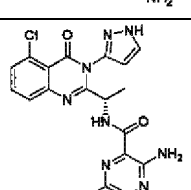
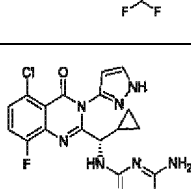
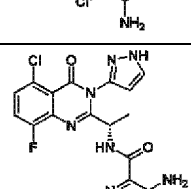
50

55

60

65

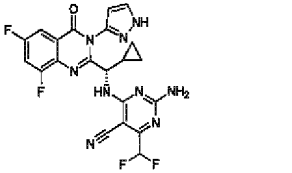
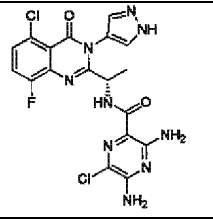
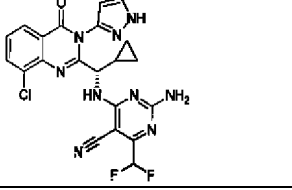
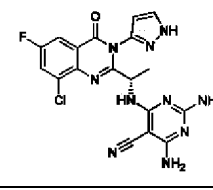
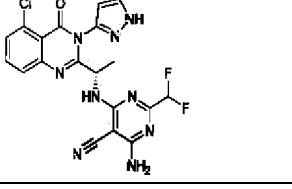
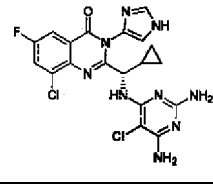
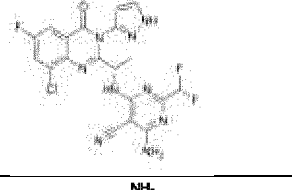
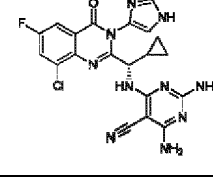
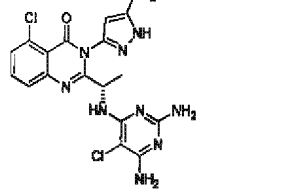
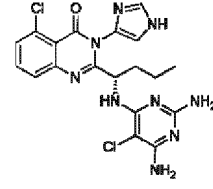
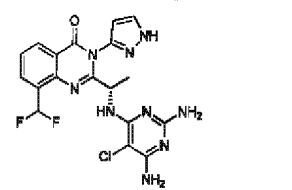
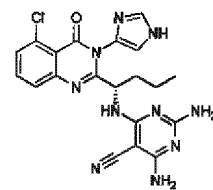
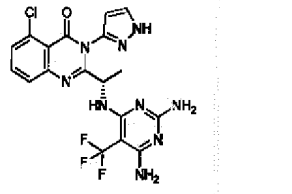
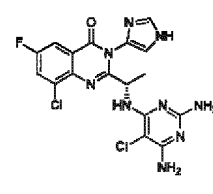
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
5 188		271	
10 15 189		272	
20 25 190		273	
30 191		274	
35 40 192		275	
45 193		276	
50 55 194		277	

60

65

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
195		278	
196		279	
197		280	
198		281	
199		282	
200		283	
201		284	

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
202		285	
203		286	
204		287	
205		288	
206		289	
207		290	
208		291	
209			

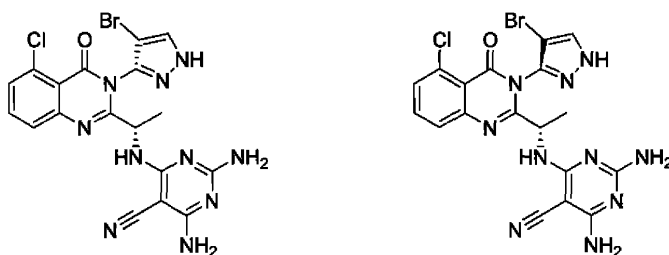
[0093] La presente solicitud proporciona sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros de doble enlace, estereoisómeros, enantiómeros, racematos, diastereómeros, atropisómeros, polimorfos, o mezclas de los mismos, de los compuestos descritos aquí. Además, la presente solicitud proporciona compuestos como se describe en el presente documento en donde de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en donde n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Se sabe que el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o solvatos. del mismo, cuando se administra a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

[0094] Los términos "un compuesto de la presente solicitud", "un compuesto descrito en el presente documento", "un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento," o variante de los mismos se refieren a un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I), (IA), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa) y (IVb). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente solicitud son los compuestos de acuerdo con la reivindicación 6.

[0095] "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos como el presente documento, sales, descritos composiciones, formas de dosificación y otros materiales que están en útil preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o las " sales fisiológicamente aceptables " se refieren a sales de compuestos farmacéuticos que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto subyacente, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Hay sales de adición de ácido y sales de adición de base. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los expertos en la técnica conocen ácidos y bases útiles para la reacción con un compuesto subyacente para formar sales farmacéuticamente aceptables (sales de adición de ácido o de base, respectivamente). De manera similar, los métodos de preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de un compuesto subyacente (tras la divulgación) son conocidos por un experto en la materia y se describen, por ejemplo, en Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, enero de 1977 vol. 66, N° 1, y otras fuentes. Si los compuestos descritos en este documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar ácido sales de adición de compuestos base.

[0096] Como se usa en este documento, los isómeros término denota isómeros de doble enlace, racematos, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, y atropisómeros. Los isómeros individuales, tales como enantiómeros o diastereómeros, se pueden obtener por síntesis asimétrica o por resolución de una mezcla de isómeros. La resolución de una mezcla de isómeros (*p. ej.*, racematos) puede lograrse, por ejemplo, por métodos convencionales como la cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Los "isómeros de doble enlace" se refieren a las formas Z y E (o formas *cis* y *trans*) de los compuestos con enlaces dobles carbono-carbono.

[0097] "Atropisómeros" se refiere a estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula, o se dificulta en gran medida, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace único son asimétricos, es decir, no requieren un centro estereo. Cuando la barrera rotacional sobre el enlace simple es lo suficientemente alta, y la interconversión entre conformaciones es lo suficientemente lenta, puede permitirse la separación y el aislamiento de las especies isoméricas. Los atropisómeros pueden separarse por los métodos bien conocidos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir atropisómeros individuales, así como mezclas. Además, como entienden los expertos en la técnica, los atropisómeros pueden estar representados por el mismo nombre químico con diferentes designaciones de atropisómeros. A modo de ejemplo, las siguientes estructuras son atropisómeros del compuesto 84, (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.



[0098] "Los racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

[0099] "Estereoisómeros" o "formas estereoisómeras" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, el Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

[0100] "Tautómeros" o "formadores tautoméricos" se refieren a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o heteroarilos tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

[0101] Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos de cualquiera de las fórmulas aquí descritas. También se proporcionan hidratos de los compuestos de cualquiera de las fórmulas.

[0102] Un "profármaco" se define en el campo farmacéutico como un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que tras la administración al cuerpo humano se convierte en el fármaco original biológicamente activo de acuerdo con alguna ruta química o enzimática.

[0103] En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un enantiómero (S). En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un enantiómero (R). En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un atropisómero.

[0104] La presente solicitud también proporciona una composición que contiene una mezcla de enantiómeros del compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la mezcla es una mezcla racémica. En otras realizaciones, la composición comprende el enantiómero (S) de un compuesto en exceso sobre el correspondiente enantiómero (R) del compuesto. En algunas realizaciones, la composición contiene el enantiómero (S) del compuesto y está sustancialmente libre de su enantiómero (R) correspondiente. En ciertas realizaciones, una composición sustancialmente libre del enantiómero (R) tiene menos o aproximadamente 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05%, o 0,01% del enantiómero (R). En otras realizaciones, la composición que contiene el enantiómero (S) de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, predomina sobre su enantiómero (R) correspondiente en una relación molar de al menos o aproximadamente 9: 1, al menos o aproximadamente 19: 1, al menos o aproximadamente 40: 1, al menos o aproximadamente 80: 1, al menos o aproximadamente 160: 1, o al menos o aproximadamente 320: 1.

[0105] La composición que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, también pueden contener el compuesto en exceso enantiomérico (e.e.). A modo de ejemplo, un compuesto con 95% de isómero (S) y 5% de isómero (R) tendrá un e.e del 90%. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un e.e de al menos o aproximadamente 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%.

[0106] En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un atropisómero. Otra realización proporciona la composición que contiene una mezcla de atropisómeros del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A modo de ejemplo, un compuesto con el 95% de un atropisómero y el 5% de los otros atropisómeros. En algunas realizaciones, un compuesto con aproximadamente 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10% de un atropisómero y 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90%, respectivamente, de los otros atropisómeros.

[0107] La presente solicitud también proporciona las formas de base libre de los compuestos descritos en este documento. En ciertas realizaciones, en este documento se proporcionan los enantiómeros, (R) o (S), de los compuestos de las fórmulas descritas en este documento. En otras realizaciones, se proporcionan aquí los atropisómeros de los compuestos de las fórmulas descritas en este documento.

[0108] La presente solicitud proporciona además composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o solvato de los mismos. La composición puede incluir mezclas racémicas, mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están expresamente incluidas en este documento, como si todas y cada una de las formas isoméricas estuvieran enumeradas específica e individualmente.

[0109] En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí también polimorfos, tales como formas cristalinas y amorfas, de

los compuestos descritos aquí. En algunas realizaciones, se proporcionan también quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos, de los compuestos de la fórmula descrita aquí o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos. Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

Usos terapéuticos de los compuestos

[0110] Los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o solvato de los mismos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por las isoformas PI3K. Además, la aplicación proporciona los compuestos descritos en este documento para su uso en terapia. Además, en el presente documento se proporcionan los compuestos que se describen aquí para nosotros en métodos para inhibir una o más isoformas de PI3K. En una realización, se proporcionan los compuestos que se describen en el presente documento para nosotros en procedimientos para la inhibición de actividad PI3K δ o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos. En otra realización, se proporcionan los compuestos como se describen en el presente documento para su uso en métodos para inhibir las actividades de PI3K δ y/o PI3K β usando el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o solvato en esto. La aplicación proporciona además los compuestos como se describen en el presente documento para su uso en métodos para su uso en dichos métodos. Las isoformas de PI3K pueden inhibirse selectiva o específicamente. Además, los compuestos como se describen en el presente documento pueden usarse para inhibir la actividad de PI3K terapéutica o profilácticamente, tal como PI3K δ y/o PI3K β .

[0111] Los compuestos de acuerdo con la presente solicitud se pueden usar en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos pueden estar en forma de compuestos, anticuerpos, polipéptidos o polinucleótidos. El agente terapéutico incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferación, un agente antifibrótico, un agente anti-angiogénico, un anticuerpo terapéutico o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la aplicación proporciona un producto que comprende un compuesto descrito en este documento y un agente terapéutico adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia, por ejemplo, un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por isoformas PI3K.

[0112] Además, los agentes terapéuticos pueden ser aquellos que inhiben o modulan las actividades de la quinasa de tirosina de Bruton, la quinasa de tirosina del bazo, la quinasa reguladora de la señal de apoptosis, la quinasa Janus, la lisilo oxidasa, las proteínas similares a la lisilo oxidasa, la metalopeptidasa matricial, que contiene bromodominio proteína, receptor de adenosina A2B, isocitrato deshidrogenasa, serina/treonina quinasa TPL2, receptor del dominio de discoidina, serina/treonina-proteína quinasas, IKK, MEK, EGFR, histona desacetilasa, proteína quinasa C, o cualquier combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico puede seleccionarse de un inhibidor de PI3K (que incluye PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α y/o pan-PI3K), un JAK (Janus quinasa, que incluye JAK1, JAK2 y/o Inhibidor de JAK3), un inhibidor de SYK (bazo quinasa de tirosina), un inhibidor de BTK (quinasa de tirosina de Bruton), un inhibidor de A2B (receptor de adenosina A2B), un inhibidor de ACK (CDC quinasa activada, incluyendo ACK1), un ASK (quinasa reguladora de la señal de apoptosis) incluido el inhibidor de ASK1), la quinasa Aurora, un inhibidor de BRD (proteína que contiene bromodominio, incluido BRD4), un inhibidor de Bcl (CLL de células B/linfoma, que incluye Bcl-1 y/o Bcl-2), un inhibidor de CAK (activador de CDK inhibidor de quinasa), un inhibidor de CaMK (proteína quinasas dependientes de calmodulina), un inhibidor de CDK (quinasas dependientes de ciclina, que incluye CDK1, 2, 3, 4 y/o 6), un inhibidor de CK (caseína quinasa, que incluye CK1 y/o Inhibidor de CK2), un inhibidor de DDR (receptor de dominio de discoidina, que incluye DDR1 y/o DDR2), un inhibidor de EGFR, un inhibidor de FXR (receptor farnesoide x), un FAK (inhibidor focal de la adhesión quinasa, un inhibidor de GSK (glucógeno sintasa quinasa), un inhibidor de HDAC (histona desacetilasa), un inhibidor de IDO (indoleamina 2,3-dioxigenasa), un inhibidor de IDH (isocitrato deshidrogenasa, incluida IDH1), un inhibidor de IKK (1-Kappa-B quinasa), un inhibidor de KDM5 (lisina desmetilasa), un inhibidor de LCK (proteína quinasa de tirosina específica de linfocitos), un inhibidor de LOX (lisil oxidasa), una proteína LOXL (lisil oxidasa, incluyendo LOXL1, LOXL2, LOXL3, Inhibidor de LOXL4 y/o LOXL5), un inhibidor de MTH (homólogo mut T), un inhibidor de MEK (proteína quinasa quinasa activada por mitógeno), un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMP, incluyendo MMP2 y/o MMP9), un inhibidor activado por mitógeno inhibidor de proteínas quinasas (MAPK), un inhibidor de PD-1 (proteína de muerte celular programada 1), un inhibidor de PD-L1 (ligando de muerte programado 1), un inhibidor de PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), una fosforilasa quinasa (PK) inhibidor, un inhibidor de PLK (tipo quinasa tipo polo, que incluye PLK1,2,3), una proteína quinasa (PK, que incluye proteína inhibidor de quinasa A, B, C), un inhibidor de STK (serina/treonina quinasa), un inhibidor de STAT (transducción y transcripción de señales), un inhibidor de serina/treonina-proteína quinasa, un inhibidor de TBK (quinasa de unión a tanque), un TLR (moduladores del receptor tipo tolllike, incluidos TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12, y/o TLR-13) inhibidor, un inhibidor de TK (quinasa de tirosina), un inhibidor de TPL2 (serina/treonina quinasa), un inhibidor de NEK9, un inhibidor de Abl, un

inhibidor de p38 quinasa, un inhibidor de PYK, un PYK inhibidor, un inhibidor de c-Kit, un inhibidor de NPM-ALK, un inhibidor de Flt-3, un inhibidor de c-Met, un inhibidor de KDR, un inhibidor de TIE-2, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de SRC, un inhibidor de HCK, un inhibidor de LYN, un inhibidor de FYN, un inhibidor de YES, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferación, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico, un anticuerpo terapéutico o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es N-(cianometilo)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-ilo]benzamida como lo denomina ChemDraw (también puede denominarse CYT0387 o momelotinib) y puede sintetizarse por los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 8,486,941. En ciertas realizaciones, el inhibidor de SyK es 6-(1H-indazol-6-ilo)-N-(4-morfolinofenilo)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como lo nombra ChemDraw (también se puede referir a como 6-(1H-indazol-6-ilo)-N-[4-(morfolin-4-ilo)fenilo]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina) y puede sintetizarse por los métodos descritos en Patente de Estados Unidos N° 8,450,321. En otras realizaciones, el inhibidor de BTK es (S)-6-amino-9-(1-(but-2-sinilo)pirrolidina-3-ilo)-7-(4-fenoxifenilo)-7H-purina-8(9H)-ona nombrada por ChemDraw (también puede ser 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinilo)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenilo)-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona) y puede sintetizarse por los métodos de la patente de EE.UU. N° 8,557,803.

[0113] Los agentes quimioterapéuticos se pueden clasificar por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos: anti-metabolitos/agentes anti-cáncer, tales como análogos de pirimidina (floxuridina, capecitabina, y citarabina); análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como el alcaloide de la vinca (vinblastina, vincristina) y microtúbulos como el taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epididodofilotoxinas (etopósido, tenipósido); agentes que dañan el ADN (actinomicina, amsacrina, busulfán, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazona, taxol, taxótero, tenipósido, etopósido, trietilenofosforamida); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida y análogos, melfalan, clorambucilo) y (hexametilmelamina y tiotepa), alquilo nitrosoureas (BCNU) y análogos (estreptozocina), tracenos-dacarbazonina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxourea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos hormonales (estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromataza (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa); aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (breveldin); inmunosupresores tacrolimus sirolimus azatioprina, micofenolato; compuestos (TNP-470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos); bloqueador del receptor de angiotensina, donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab); inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores, inhibidores de topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, dactinomicina, eniposida, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecan y mitoxantrona, topotecan, irinotecan, camptotecina), corticosteroides (cortisona, prednisona, prednisolona, prednemetasona, prednismetona, prednisona, prednisona, prednisona), inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción, toxinas tales como toxina del cólera, ricina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de adenilato ciclasa de *Bordetella pertussis* o toxina de difteria y activadores de caspasa; y cromatina.

[0114] En la presente memoria el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia", en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) se entiende que abarca cualquier compuesto químico (no proteínico es decir, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN); alquilo sulfonatos tales como busulfano, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; emileruminas y memilamelaminas incluyendo alfretamina, triemilnomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo topotecan análogo sintético); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (articularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como los antibióticos enedina (*p. ej.*, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammall y caliqueamicina phill, véase, *p. ej.*, Angew. Chem. Intl. Ed. Engl, 33: 183-186 (1994); dinemicina, incluida dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos relacionados de enedina cromóforos), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo 5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo morfolino-

doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomycin, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodoxubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como demopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; respondedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de elliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan leucovorina; lonidamina; maytansinoides tales como maytansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK(r); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziuona; 2,2',2"-trioxiuracil; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; taxoides, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL(r)) y docetaxel (TAXOTERO(r)); clorambucilo; gemcitabina (Gemzar(r)); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como el cisplatino carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vincristina; vinorelbina (Navelbine(r)); novantrona; tenipósido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; inhibidor de la CPT-11; inhibidor de la CPT-11; CPT-11 difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico; capecitabina; FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecán) y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Se utilizan o se incluyen uno o más agentes quimioterapéuticos en la presente solicitud.

[0115] También incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico" se encuentran los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluido Nolvadex™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (Fareston(r)); inhibidores de la enzima aromataasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (Megace(r)), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (Rivisor(r)), letrozol (Femara(r)) y anastrozol (Arimidex(r)); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprohde y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0116] Los agentes anti-angiogénicos incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico y sus derivados, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATINA(r), la ENDOSTATINA(r), suramina, escualamina, inhibidor tisular de la metaloproteínasa-1, inhibidor tisular de metaloproteínasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno en el inhibidor-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor de plaquetas 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparada a partir de cáscaras de cangrejo real), complejo sulfatado de polisacárido peptidoglicano (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos, por ejemplo, análogos de prolina ((1-azetidina-2-ácido carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d, l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, alfa-dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propilo-5-(4-piridinilo)-2(3h)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, chimpancé-3, quimostatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina; fumagilina, sodio de oro tiomalato, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticollagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantrónico disódico o "CCA", talidomida; esteroide angiostático, carbogboxynaminomidazol; inhibidores de metaloproteinasas como BB94. Otros agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénico: betaFGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ver Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5: 1359-1364.

[0117] Los agentes antifibróticos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos tales como beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos descritos en la patente de EE.UU. 4,965,288 de Palfreyman, et al., emitida el 23 de octubre de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", relacionada con los inhibidores de la lisilo oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la deposición anormal de colágeno; Pat. Nº 4,997,854 de Kagan, et al., emitida el 5 de marzo de 1991, titulada "Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate", en relación con compuestos que inhiben LOX para el tratamiento de diversos estados fibróticos patológicos. Inhibidores ejemplares adicionales se describen en la patente de EE.UU. 4,943,593 de Palfreyman et al., emitida el 24 de julio de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", relacionada con compuestos tales como 2-isobutilo-3-fluoro-, cloro- o bromo-alilamina; como así como, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos. Nº 5,021,456; Pat. Nº 5,059,714; Pat. Nº 5,120,764; Pat. Nº 5,182,297; EE.UU. Pat. Nº 5,252,608 (relativa a 2-(1-naftiloximetilo)-3-fluoroalilamina); y la Solicitud de Patente de los EE.UU. Nº 2004/0248871. Los ejemplos de agentes antifibróticos también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisilo oxidasas, y más particularmente aquellos que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilemamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados, semicarbazida y derivados de urea, aminonitrilos, como beta-aminopropionitrilo (BAPN), o 2-nitroetilamina, haloaminas insaturadas o saturadas, como 2-bromo-etilamina, 2-

cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina, p-halobencilaminas, selenohomocisteína lactona. Además, los agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre, que penetran o no en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos, tales compuestos que bloquean los derivados de aldehído que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos lisilo e hidroxilisilo por El documento las lisilo oxidasas, tales como las tiolaminas, en D-penicilamina particular, o sus análogos como el 2-amino-5-mercapto-5-ácido metilhexanoico, D-2-amino-3-metilo-3-((2-acetamidoetilo)ditio)ácido butanoico, p-2-amino-3-metilo-3-((2-aminoetilo)ditio)ácido butanoico, sodio-4-((p-1-dimetilo-2-amino-2-carboxietilo)ditio)butano sulfurado, 2-acetamidoetilo-2-acetamidoetanotiol sulfanato y sodio-4-mercaptobutanosulfonato trihidrato.

5
10
15
20
25

[0118] Los agentes inmunoterapéuticos incluyen y no están limitados a anticuerpos terapéuticos adecuados para el tratamiento de los pacientes; tales como abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatumumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pri tumumab, Racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitomab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, obinutuzumab, CC49 y 3F8. Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden marcarse o combinarse adicionalmente con una partícula de radioisótopo, tal como indio en 111, itrio Y 90, yodo 1-131.

30

[0119] La aplicación también proporciona los compuestos como se describen en el presente documento para su uso en un método para tratar a un sujeto que se somete a una o más terapias estándar, tales como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de las mismas. En consecuencia, uno o más agentes terapéuticos o inhibidores pueden administrarse antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o combinación de los mismos.

35

[0120] A continuación se describen otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (que incluyen quimioterapias estándar o experimentales). Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, BD, Leonard, JP, "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359 (6), p. 613-626; y Wierda, WG, "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia de linfoma en los Estados Unidos se describen en Morton, LM, et al., "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107 (1), p. 265-276.

40
45

[0121] Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, rituximab (tal como Rituxan), alemtuzumab (tal como Campath, MabCampath), anticuerpos anti-CD 19, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-MN-14, anti-TRAIL, anticuerpos anti-TRAIL DR4 y DR5, anticuerpos anti-CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12,12, epratuzumab (anticuerpo hLL2-anti-CD22 humanizado), galiximab, ha20, ibritumomab tiuxetan, lumiliximab, milatuzumab, ofatumumab, PROat21, SGN-40, vacuna peptídica análoga WT-1, vacuna peptídica WT1 126-134, tositumomab, HSPPC-96 derivado de tumor humano autólogo y veltuzumab. Los agentes de inmunoterapia adicionales incluyen el uso de vacunas contra el cáncer basadas en la composición genética del tumor de un paciente individual, como el Ejemplo de vacuna contra el linfoma es GTOP-99 (MyVax®).

50
55
60
65

[0122] Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen aldesleucina, alvocidib, antineoplastón AS2-1, antineoplastón A10, globulina antitumoral, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, trióxido de arsénico, beta aletina, inhibidor de proteínas de la familia Bcl-2 ABT-263, ABT-199, BMS-345541, bortezomib (Velcade®), briostatina 1, busulfano, carboplatino, campath-1H, CC-5103, carmustina, acetato de caspofungina, clofarabina, cisplatino, cladribina (leustarina), clorambucilo (leucero), curcumina, ciclosporina, ciclofosfamida (Ciloxano, Endoxano, Endoxana, Ciclostino), citarabina, denileucina difitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastina), clorhidrato de doxorubicina, enzastaurina, epotina alfa, etopósido, Everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalan, mesna, flavopiridol, fludarabina (Fludara), geldanamycin (17-AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013), células asesinas activadas por linfocina, melfalan, metotrex comió, clorhidrato de mitoxantrona, motexafina, gadolinio, micofenolato de mofetilo, nelarabina, oblimersen (Genasense) Obatoclast (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, PD0332991, clorhidrato de pegilato de pegometa Nipent), perfosina, prednisolona, prednisona, R-roscovitina (Selicilib, CYC202), interferón alfa recombinante, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligando fIt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatin, simvastatin, simvastatin, simvastatin, estirilsulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, Velcade® (bortezomib o PS-341), vincristina (Oncovin), sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, Vorinostat (SAHA), vorinostat y FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y

prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE) y R-MCP (R-MCP).

5 [0123] Los tratamientos terapéuticos pueden complementarse o combinarse con cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente con trasplante o tratamiento con células madre. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como el indio In 111, el itrio Y 90 y el yodo I-131. Los ejemplos de terapias combinadas incluyen, pero no se limitan a, yodo-131
10 tositumomab (Bexxar®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

[0124] Otros procedimientos terapéuticos incluyen el trasplante periférico de células madre de la sangre, hematopoyético autólogo trasplante de células madre, trasplante de médula ósea autóloga, la terapia con anticuerpos, terapia biológica, inhibidor de la enzima terapia, la irradiación total del cuerpo, la infusión de células madre, la ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada *in vitro*,
15 trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica de inmunoenzima, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mieloablativas.

[0125] En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar un compuesto de la fórmula descrita en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o solvato del mismo, en una cantidad terapéuticamente efectiva a un humano en necesidad de los mismos. El método puede emplearse para tratar a un paciente que tiene o se cree que tiene una enfermedad o afección cuyos síntomas o patología están mediados por la expresión o actividad de PI3Kβ y/o PI3Kδ. El
20 paciente puede ser un mamífero o un humano. En cierta realización, el paciente puede ser un humano.

[0126] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (*p. ej.*, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (*p. ej.*, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia).
30

[0127] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que causa que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. Algunas formas de realización, pueden administrarse a un sujeto (incluyendo un ser humano) que está en riesgo o tiene una historia familiar de la enfermedad o condición.
40

[0128] "Sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, tal como un mamífero (incluyendo un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos aquí pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un humano. "Humano que lo necesite" se refiere a un humano que puede tener o es sospechoso de tener enfermedades, trastornos o condiciones que se beneficiarían de cierto tratamiento; por ejemplo, siendo tratado con el inhibidor PI3K de los compuestos de acuerdo con la presente solicitud. En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un humano que (i) no ha recibido ningún tratamiento, incluido el tratamiento de quimioterapia, (ii) es sustancialmente refractario a al menos un tratamiento de quimioterapia, (iii) está en recaída después del tratamiento con quimioterapia, o ambos (i) y (ii). En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos uno, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro tratamientos de quimioterapia (incluidas las quimioterapias estándar o experimentales).
50

[0129] Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato del mismo, significan una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de la actividad de PI3Kδ y PI3Kβ. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar según el sujeto y la enfermedad o afección a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por una persona o una habilidad ordinaria en la técnica.
55

[0130] Además de los usos terapéuticos, los compuestos descritos en el presente documento tienen la selectividad o inhibición selectiva de ciertas isoformas de PI3K. En una realización, los compuestos tienen selectividad para PI3Kβ. En algunas realizaciones, los compuestos tienen selectividad para PI3Kδ. En otras realizaciones más, los
65

compuestos tienen selectividad para PI3K β y PI3K δ . La selectividad a las isoformas de PI3K puede determinarse midiendo la actividad del compuesto en la inhibición de ciertas isoformas de PI3K utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo a continuación o los métodos comúnmente utilizados. Se entiende que las condiciones (por ejemplo, la concentración de reactivo o la temperatura de incubación) pueden variar y los resultados del ensayo pueden variar. En algunos casos, el valor puede variar dentro de un rango de uno a tres veces.

[0131] El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. El término "inhibición de la actividad de las isoformas de PI3K" o sus variantes se refieren a una disminución de la actividad en cualquier isoforma de PI3K (*p. ej.*, alfa, beta, gamma o delta) como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de cualquier de la fórmula descrita aquí en relación con la actividad de la isoforma PI3K en ausencia de dicho compuesto. "Inhibición de las actividades de PI3K δ y/o PI3K β " o variantes de las mismas se refieren a una disminución de las actividades de PI3K δ y/o PI3K β como respuesta directa o indirecta al presencia de los compuestos descritos en este documento, en relación con las actividades de PI3K δ y/o PI3K β en ausencia de dicho compuesto. En algunas realizaciones, la inhibición de las actividades de isoformas de PI3K puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, u otros sujetos que no reciben el tratamiento.

[0132] Sin estar ligado a ninguna teoría, la disminución en la actividad de PI3K puede deberse a la interacción directa del compuesto con PI3K, o debido a la interacción de los compuestos descritos aquí con uno o más factores que afectan la actividad de PI3K. Por ejemplo, la presencia de los compuestos puede disminuir las actividades de PI3K δ y/o PI3K β al unirse directamente a PI3K δ y/o PI3K β , al causar (directa o indirectamente) otro factor para disminuir actividades PI3K δ y/o PI3K β , o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de PI3K δ y/o PI3K β presente en la célula u organismo.

[0133] El término "inhibidor de PI3K" o variante del mismo se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de PI3K. El término "inhibidor selectivo de isoformas de PI3K" o una variante del mismo se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de una o más isoformas de PI3K de manera más efectiva que las otras isoformas de PI3K restantes. A modo de ejemplo, el término "inhibidor selectivo de PI3K β " generalmente se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma de PI3K β de manera más efectiva que otras isoformas de la familia PI3K, y el término "inhibidor selectivo de PI3K δ " generalmente se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K δ de manera más efectiva que otras isoformas de la familia PI3K. El término "inhibidor selectivo dual de PI3K δ/β " generalmente se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de las isoformas de PI3K δ y PI3K β de manera más efectiva que otras isoformas de la familia PI3K (*p. ej.*, PI3K α o γ).

[0134] Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad de la enzima (u otra actividad biológica) se puede establecer mediante la determinación de las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en un grado predefinido y luego comparar los resultados. En una realización, la eficacia de un compuesto como inhibidor de una o más isoformas de PI3K puede medirse por la concentración del compuesto que inhibe el 50% de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibitoria del 50% o "CI₅₀". La determinación de valores CI₅₀ se puede realizar usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, incluyendo las técnicas descritas en los ejemplos a continuación. En general, un CI₅₀ puede ser determinado por la medición de la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del compuesto bajo estudio. Los valores obtenidos experimentalmente de la actividad enzimática se pueden representar frente a las concentraciones de compuesto utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra un 50% de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de CI₅₀. Análogamente, se pueden definir otras concentraciones inhibitorias a través de determinaciones apropiadas de actividad. Por ejemplo, en algunos entornos puede ser deseable establecer una concentración inhibitoria del 90%, es decir, CI₉₀.

[0135] Según la presente solicitud, un inhibidor selectivo de PI3K β es un compuesto que presenta una concentración inhibitoria del 50% (CI₅₀) con respecto a PI3K β que es al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 200 veces o al menos 500 veces menos que el CI₅₀ con respecto a PI3K α o PI3K γ o ambos PI3K α y PI3K γ . Además, un inhibidor PI3K δ/β selectivo es un compuesto que exhibe una concentración inhibitoria del 50% (CI₅₀) con respecto a PI3K β y PI3K δ que es al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces, al menos 100 veces, al menos 200 veces y al menos 500 veces menos que el CI₅₀ con respecto a PI3K α o PI3K γ . El inhibidor selectivo dual de PI3K δ/β puede tener la misma CI₅₀ o una CI₅₀ similar a PI3K δ y PI3K β o puede tener diferente CI₅₀ a PI3K δ o PI3K β . Tal como se utiliza aquí, el término "potencia", "potente", o variantes de los mismos se refiere al compuesto que presenta un valor CI₅₀ que es de menos de 100 nM. Cuando se comparan dos compuestos, el compuesto que exhibe un valor CI₅₀ más bajo se denomina inhibidor más potente.

[0136] Los compuestos de la presente solicitud exhiben selectividad inesperada a PI3K β . Como se muestra en los ejemplos, ciertos compuestos de la Tabla 1 bajo exposición valores CI₅₀ (por ejemplo, de 1 a 100 nM) tanto a PI3K β como PI3K δ . Ciertos compuestos en la Tabla 1a también exhibieron tal selectividad a las isoformas de PI3K. Además, ciertos compuestos de Fórmula (I) exhiben al menos entre 10 veces a 400 veces valores menores CI₅₀ para PI3K β de PI3K γ , lo que sugiere los compuestos muestran más selectividad a PI3K β en comparación con PI3K γ (es decir, inhibe la actividad de la isoforma PI3K β más eficazmente que la isoforma PI3K γ como se muestra por la relación

PI3K γ /PI3K β). Además, los compuestos descritos en el presente documento exhiben selectividad tanto para PI3K β como para PI3K δ . El compuesto de (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenilo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo, descrito en la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 61/745,437 (continuada como WO 2014/100767 y US 9,029,384), exhibió menos selectividad para PI3K γ (*p. ej.*, la relación PI3K γ /PI3K β es inferior a 1 vez). Los resultados de la presente solicitud sugieren que ciertos compuestos descritos aquí son inhibidores selectivos duales de PI3K δ y PI3K β y exhiben más selectividad a PI3K β en comparación con PI3K γ .

[0137] Los métodos descritos en este documento pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en este documento pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas que incluyen muestras de líquidos o tejidos obtenidos de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Ejemplos de muestras de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Ejemplos de muestras de tejido incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, los compuestos pueden usarse para una variedad de propósitos, incluyendo propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, se puede usar *ex vivo* para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de la administración de un inhibidor selectivo de PI3K para una determinada indicación, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información obtenida de dicho uso puede usarse con fines experimentales o en el documento en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. Otros usos *ex vivo* para los que la invención puede ser adecuada se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la materia. Los compuestos de la fórmula descrita en el presente documento o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

[0138] En comparación con otras isoformas de PI3K, PI3K δ generalmente se expresa en células hematopoyéticas. Además, PI3K β generalmente está mal regulado en ciertas células cancerosas. La proliferación aberrante de células a menudo interfiere con la función normal del tejido, lo que puede dar como resultado una respuesta celular anormal, como inmunidad, inflamación y/o apoptosis. Los inhibidores selectivos de PI3K δ y/o PI3K β son útiles para tratar, inhibir o prevenir la proliferación aberrante de células cancerosas y/o hematopoyéticas y mejorar los síntomas y afecciones secundarias.

[0139] Los compuestos descritos en este documento pueden usarse para tratar sujetos que tienen diversos estados de enfermedad, trastornos y condiciones (también referidos colectivamente como "indicaciones") asociadas con isoformas de PI3K o sus actividades. Como se usa en el presente documento, los términos "enfermedades", "trastornos", "afecciones" se usan indistintamente. Dichas indicaciones pueden incluir, por ejemplo, cáncer, incluyendo neoplasias hematológicas (por ejemplo, leucemias y linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas) y tumores sólidos, inflamación, fibrosis, afecciones alérgicas (incluida hipersensibilidad), enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes.

[0140] En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar cánceres mediados, dependientes o asociados con la actividad de PI3K. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria o un cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección se elige entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, Enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluida la diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, neoplasias y tumores sólidos.

[0141] En otras realizaciones, la enfermedad es un tumor sólido. A modo de ejemplos, el tumor sólido incluye, entre otros, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC (*p. ej.*, neuroblastoma), tumores cerebrales (*p. ej.*, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso o sarcoma de tejidos blandos. En algunas realizaciones, el tumor sólido es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata o cáncer de mama.

[0142] La presente solicitud también proporciona en un aspecto adicional los compuestos como se describen en el presente documento, para usar en un método para tratar a un ser humano que lo necesita, que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad o afección sensible o se cree que responde a la inhibición de la actividad de PI3K δ y/o PI3K β administrando al sujeto un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal, enantiómero, atropisómero, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [0143] Además, la aplicación proporciona los compuestos como se describen en el presente documento, para su uso en un método para inhibir la actividad quinasa de un polipéptido PI3K δ y/o PI3K β poniendo en contacto los polipéptidos con un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos.

10 [0144] Además, la aplicación proporciona los compuestos como se describen en el presente documento, para usar en un método para disminuir la viabilidad celular, aumentar la muerte celular o apoptosis, aumentar la interferencia con las vías de señalización de PI3K (incluyendo AKT, S6RP, fosforilación de ERK), y/o reducción en la producción de quimiocinas con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos.

15 [0145] La aplicación proporciona adicionalmente los compuestos como se describe en el presente documento, para su uso en un método de alterar leucocitos función comprende poner en contacto los leucocitos con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos, en un ser humano que lo necesite.

20 [0146] Se proporcionan también los compuestos como se describen en el presente documento, para su uso en un método para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas que comprende poner en contacto las células cancerosas con una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, doble enlace isómero, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos.

25 Kits

30 [0147] Proporcionados por la presente solicitud también son kits que incluyen un compuesto de las fórmulas de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o solvato de los mismos, y envases adecuados e instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos, y una etiqueta e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, como se describe en este documento.

35 [0148] En este documento también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos, en un adecuado envase. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

40 Composiciones farmacéuticas y modos de administración

45 [0149] Los compuestos proporcionados en el presente documento se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente solicitud proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (GS Banker y CT Rhodes, Eds.).

55 [0150] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse mediante diversos métodos que incluyen, por ejemplo, rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como un inhalante. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

60 [0151] Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incorporarse para administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas o oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

[0152] La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos descritos en el presente documento. La administración puede ser a través de, por ejemplo, cápsula o tabletas con recubrimiento entérico. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de dicho vehículo que puede estar en el forma de cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de tabletas.

[0153] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilo celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

[0154] Las composiciones que incluyen al menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato del mismo, pueden formularse a fin de proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímeros o formulaciones de matriz de fármacos y polímeros. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de los Estados Unidos números 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descritos aquí en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches se pueden construir para la entrega continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0155] Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de cualquiera de las fórmulas anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de las mismas. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersar uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

[0156] Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en este documento pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0157] Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una carpa de mascarilla o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Dosificación

[0158] El nivel de dosis específica de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de

excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto de la fórmula por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,01 y 200 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiadas aproximadamente 0,01 y 150 mg/kg. En otras realizaciones, puede ser apropiada una dosificación entre 0,05 y 100 mg/kg. La normalización según el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando el ajuste de dosis entre sujetos de tamaño ampliamente dispares, tal como ocurre cuando se utiliza el medicamento en niños y adultos humanos o cuando la conversión de una dosis eficaz en un sujeto no humano tal como perro a una dosis adecuada para un sujeto humano.

5 [0159] La dosis diaria también se puede describir como una cantidad total de un compuesto de las fórmulas administrados por dosis o por día. La dosificación diaria de un compuesto puede estar entre aproximadamente 1 mg/día y 2,000 mg/día, entre aproximadamente 1,000 a 2,000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 1,000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 500 mg/día, entre aproximadamente 100 a 150 mg/día, entre aproximadamente 1 y 100 mg/día, entre aproximadamente 1 y 50 mg/día, entre aproximadamente 50 y 100 mg/día, entre aproximadamente 100 y 125 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, entre aproximadamente 100 y 175 mg/día, entre aproximadamente 100 y 200 mg/día, entre aproximadamente 100 y 225 mg/día, entre aproximadamente 100 y 250 mg/día, entre aproximadamente 100 y 350 mg/día, entre aproximadamente 100 a 400 mg/día, entre aproximadamente 100 a 450 mg/día, o entre aproximadamente 100 a 500 mg/día.

10 [0160] Cuando se administra por vía oral, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 mg/día y 1,000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 100 mg/día, entre aproximadamente 1 a 50 mg/día, entre aproximadamente 50 a 100 mg/día, entre 100 y 200 mg/día, entre aproximadamente 200 y 300 mg/día, entre aproximadamente 300 y 400 mg/día, entre aproximadamente 400 y 500 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, entre aproximadamente 150 a 200 mg/día, entre aproximadamente 200 a 250 mg/día, entre aproximadamente 75 a 150 mg/día, o entre aproximadamente 150 a 300 mg/día.

15 [0161] Los compuestos de la presente solicitud o de las composiciones de los mismos se pueden administrar una vez, dos, tres, o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o tratamiento con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento puede continuarse durante varios días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. En algún tratamiento, el compuesto o la composición del mismo se administra continuamente, es decir, todos los días. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia contra el cáncer, y con frecuencia se alternan con períodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre ciclos. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

20 [0162] En una realización particular, el método comprende administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto de la fórmula anterior y aumentar la dosis en incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden usar incrementos de aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 75 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis se puede aumentar diariamente, cada dos días, dos veces por semana o una vez por semana.

Síntesis de los compuestos

25 [0163] Los compuestos de la presente solicitud pueden prepararse usando los métodos descritos en este documento y las modificaciones de rutina de los mismos, que serán evidentes dada la descripción aquí y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas aquí. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente memoria puede llevarse a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden comprarse comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos. En general, los compuestos descritos aquí son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

Síntesis general

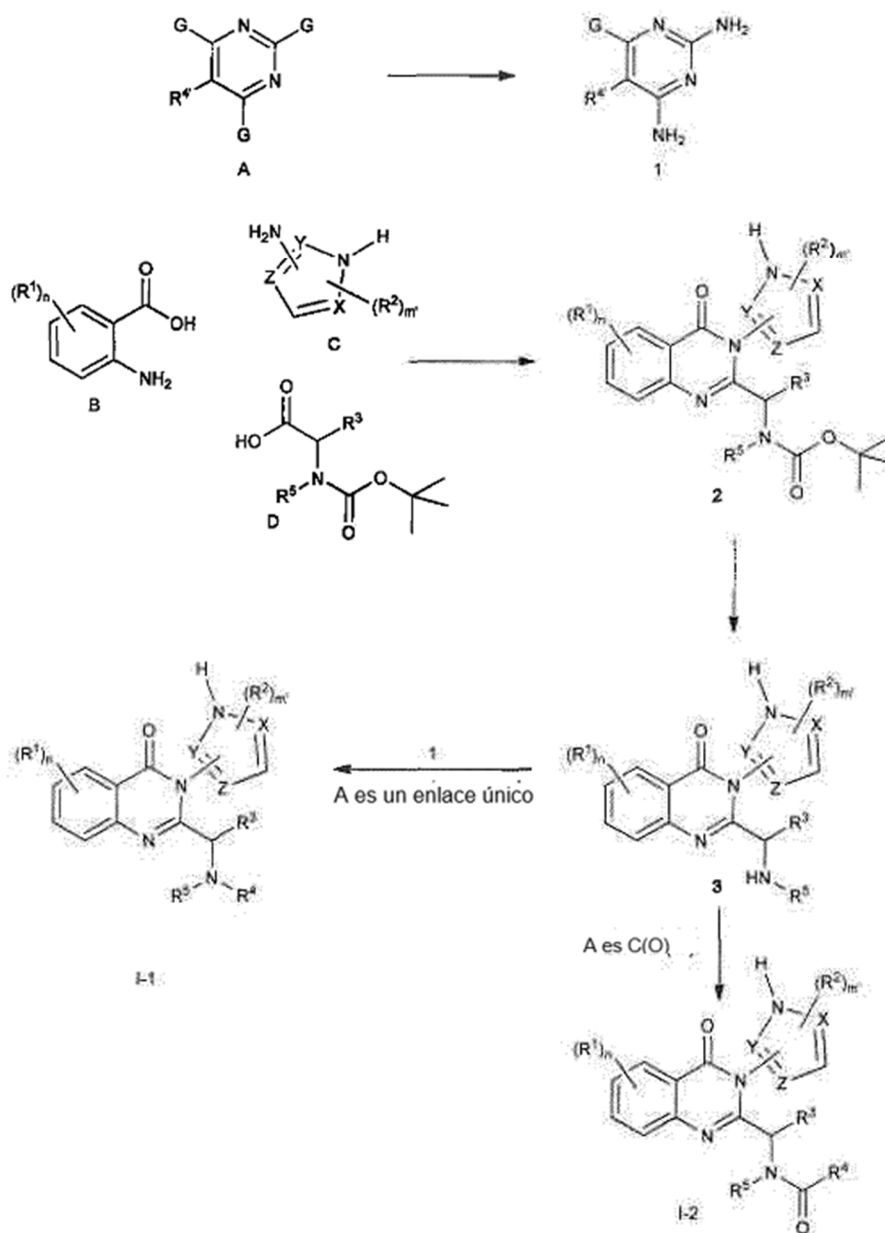
30 [0164] Las realizaciones típicas de los compuestos descritos aquí se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en el presente documento que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. Las descripciones de síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento.

Parámetros de reacción sintética

[0165] Los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

[0166] Los compuestos de Fórmula (J) se pueden preparar usando el método mostrado en el Esquema de Reacción I. Además, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar usando el método mostrado a continuación.

Esquema de reacción I



Paso 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (1):

[0167] El compuesto de Fórmula (1) se puede hacer por tratamiento de 5-sustituido-2,4,6-trihalopirimidina (A) con hidróxido de amonio en un disolvente adecuado tal como dioxano, donde G es halo (por ejemplo, yodo, bromo, cloro o flúor). La reacción se lleva a cabo entre 30°C y 80°C durante 2 a 8 horas o hasta que se complete la reacción. Al

finalizar, se agrega agua a la solución enfriada, y el precipitado se recoge por filtración. El nitrilo puede convertirse en la carboxamida utilizando métodos comúnmente conocidos.

Paso 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2):

5
 [0168] El compuesto de Fórmula (2) se puede hacer mediante la combinación de compuestos (B), (C) y (D) en presencia de un agente deshidratante. Los compuestos (B), (C) y (D) pueden obtenerse comercialmente o fabricarse mediante los métodos conocidos en la técnica. X, Y, Z, n, m', R¹, R², R³ y R⁵ se definen como anteriormente. El compuesto (B) se mezcla con el compuesto (D) en presencia de un agente de acoplamiento tal como fosfito de difenilo en un disolvente tal como piridina. Después de agitar a una temperatura entre ambiente (es decir, temperatura ambiente) y 100°C durante 1 a 5 horas, se agrega el compuesto (C). Después de agitar adicionalmente a una temperatura entre ambiente y 100°C durante entre 5 y 24 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. Para extraer el compuesto de Fórmula (2), se puede agregar un solvente orgánico tal como acetato de etilo (EtOAc), seguido de lavado con una base suave, agua y salmuera. La fase orgánica puede concentrarse para obtener el compuesto de Fórmula (2). El compuesto de Fórmula (2) puede purificarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como cromatografía sobre gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (2) se purifica directamente sin un tratamiento acuoso. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (2) puede usarse en el siguiente paso sin purificación. Los compuestos de alquilsulfonilo y ciano se pueden preparar usando métodos comúnmente conocidos al desplazar un halógeno de los compuestos que contienen halógeno correspondientes. En algunos casos, los compuestos (C) pueden protegerse con grupos como trifenilmetilo, Boc o trimetilsililoximetilo y eliminarse en una etapa posterior mediante métodos comúnmente conocidos.

Paso 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (3):

25
 [0169] El compuesto de Fórmula (3) puede hacerse por eliminación del grupo protector del compuesto de Fórmula (2). El compuesto de Fórmula (2) se disuelve en un disolvente adecuado y se trata (es decir, se mezcla) con un ácido adecuado. Los disolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, diclorometano, dioxano u otros disolventes adecuados. Los ácidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se elimina el disolvente para obtener el compuesto de Fórmula (3).

Paso 4 - Preparación de un compuesto de Fórmula (I):

35
 [0170] El compuesto de Fórmula (I-1) puede prepararse generalmente por acoplamiento de compuesto de Fórmula (3) y el compuesto de Fórmula (1) en presencia de un adecuado base en un solvente adecuado. Además, el compuesto de Fórmula (J), en donde A es un enlace sencillo, generalmente se puede preparar acoplando el compuesto de Fórmula (3) y el compuesto de Fórmula (1) en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado. Una base adecuada puede ser, por ejemplo, diisopropiletilamina. Un disolvente adecuado puede ser, por ejemplo, isopropanol (IPA), DMSO, DMF, etilenglicol o etanol. La reacción se realiza típicamente a una temperatura entre 50°C y 150°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo por microondas a una temperatura entre 100°C y 150°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un tubo sellado a una temperatura entre 50°C y 150°C. El compuesto de Fórmula (1-2) generalmente se puede preparar acoplando un compuesto de Fórmula (3) con un ácido adecuado en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HATU, DCC o carbonilo diimidazol en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o THF. Además, el compuesto de Fórmula (1-2), en donde A es C (O), generalmente se puede preparar acoplando un compuesto de Fórmula (3) con un ácido adecuado en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HATU, DCC, o carbonilo diimidazol en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o THF. El compuesto resultante puede aislarse por métodos conocidos en la técnica; por ejemplo, mediante la eliminación del disolvente a presión reducida o tratamiento acuoso. El producto puede purificarse usando cualquier método adecuado conocido en la técnica; por ejemplo, cromatografía del residuo en una columna de sílice, cromatografía en una HPLC o cristalización.

55
 [0171] Después de la síntesis, los compuestos pueden aislarse en forma de una base libre o una sal (que incluye y no se limita a una forma de sal de ácido clorhídrico o una forma de sal de ácido trifluoroacético) y caracterizarse por RMN. Por lo tanto, los compuestos resultantes y sus caracterizaciones de RMN pueden ser la base libre o la sal. La relación de progenitor y sal correspondiente no está determinada.

60
 [0172] **Ejemplo 1. Preparación de un compuesto de Fórmula (1)** (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) donde R⁴ es CN y G es Cl (2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo):



5

10

se añadió hidróxido de amonio (20 ml) a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbonitrilo (5,0 g, 24 mmol) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió agua (50 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo. ¹³C RMN (100 MHz, DMSO) δ 164,8, 162,6, 161,9, 115,8, 77,6. ES/MS *m/z* = 169,9 (M+H⁺).

15

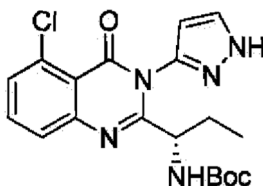
B. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (1), usando el método descrito en el Ejemplo 1A y el Esquema de reacción I:
5-cloro-6-fluoropirimidina-2,4-diamina.

[0173] Ejemplo 2. Preparación de compuestos de Fórmula (2) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

20

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) donde n es 1, R¹ es cloro, Y es N, Z es CH, X es C y el punto de unión con la quinazolinona, m' es 0, R³ es CH₂CH₃, y R⁵ es hidrógeno:

25



30

Fosfito de difenilo (1,6 ml, 8,2 mmol) se añadieron a una solución de 2-amino-6-ácido clorobenzoico (400 mg, 2,3 mmol) y (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-ácido butanoico (616 mg, 3,0 mmol) en piridina (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas y luego se añadió 3-aminopirazol (232 mg, 2,8 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a 50°C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1 x 50 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró y se concentró *a vacío* para proporcionar material que se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexanos (10-70%) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato. ES/MS *m/z* = 404,1 (M+H⁺).

35

40

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (2) utilizando el método descrito en el Ejemplo 2A y el Esquema de reacción I (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

(S)-terc-butilo (1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;

45

(S)-terc-butilo(ciclopropilo(5-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;

(S)-terc-butilo(ciclopropilo(5,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;

50

(S)-terc-butilo(ciclopropilo(8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;

(S)-terc-butilo((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;

55

(S)-terc-butilo((5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;

(S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;

60

(S)-terc-butilo((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;

(S)-terc-butilo((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;

(S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;

65

(S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;

- (S)-terc-butilo 2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butilo 2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- 5 (S)-terc-butilo((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo (ciclopropilo(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato
- 10 (S)-terc-butilo (ciclopropilo(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato
- (S)-terc-butilo(1-(8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 15 (S)-terc-butilo(1-(8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-fluoro-8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 20 (S)-terc-butilo (1-(5-fluoro-8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 25 (R)-terc-butilo (2-(benciloxi)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- (R)-terc-butilo (2-(benciloxi)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- 30 (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(5-(3-metoxipropilo)-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (R)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)-2-hidroxietilo)carbamato;
- 35 (R)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)-2-hidroxietilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 45 (S)-terc-butilo(1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-yodo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 50 (S)-terc-butilo(1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 55 (S)-terc-butilo(1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 60 (S)-terc-butilo(1-(8-yodo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (fenilo)metilo)carbamato;
- 65 (S)-terc-butilo((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (fenilo)metilo)carbamato;

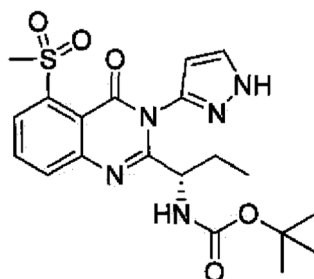
ES 2 763 104 T3

- (S)-terc-butilo(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 5 (S)-terc-butilo(ciclopropilo(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo))-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 10 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(5-isobutilo-1H-pirazol-3-ilo))-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(5-ciclopropilo-1H-pirazol-3-ilo))-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 15 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo))-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 20 (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 25 (S)-terc-butilo((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclobutilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclobutilo)metilo)carbamato;
- 30 (S)-terc-butilo (ciclobutilo(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato
- (S)-terc-butilo(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-8-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 35 (S)-terc-butilo(ciclopropilo(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-8-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(6-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(7-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 45 (S)-terc-butilo (1-(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- (S)-terc-butilo((8-cloro-5-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 50 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)-2-metilpropilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-5-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 55 (S)-terc-butilo(ciclopropilo(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;
- (R)-terc-butilo (2-(benciloxi)-1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 60 (S)-terc-butilo(1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 65 (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;

ES 2 763 104 T3

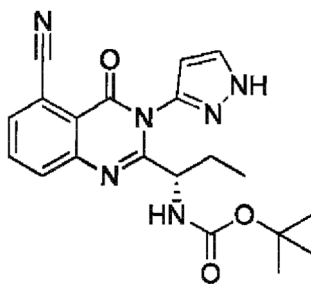
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 5 (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (R)-terc-butilo ((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 10 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 15 (S)-terc-butilo (ciclopropilo(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato
- (R)-terc-butilo(1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 20 (S)-terc-butilo(1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(ciclopropilo(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;
- 25 (R)-terc-butilo(1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 30 (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 35 (S)-terc-butilo(1-(3-(5-amino-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((8-bromo-3,4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 45 (S)-terc-butilo(ciclopropilo(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((8-cloro-6-fluoro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 50 (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo (1-(8-cloro-5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- 55 (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-5-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,7-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-7-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 60 (S)-terc-butilo (1-(6-cloro-5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- (S)-terc-butilo(1-(7,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 65

- (S)-terc-butilo-((5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 5 (S)-terc-butilo((5-cloro-7-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)carbamato;
- 10 (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)carbamato;
- 15 (S)-terc-butilo((5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 20 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;
- 25 (S)-terc-butilo((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo (1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- 30 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- 35 (S)-terc-butilo(1-(8-bromo-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((8-bromo-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1-tritilo-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 45 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-tritilo-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo (1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1-tritilo-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato
- 50 (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS 554,2 (M+H⁺);
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS 520,2 (M+H⁺);
- 55 (S)-terc-butilo((5-cloro-4-oxo-3-(1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato. ES/MS 546,2 (M+H⁺); y
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato.
- 60 C. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) donde n es 1, R¹ es SO₂CH₃, Y es N, Z es CH, X es C y el punto de unión con la quinazolinona, m' es 0, R⁵ es hidrógeno, y R³ es CH₂CH₃:
- 65



En una solución de (S)-terc-butilo(1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato (300 mg, 0,67 mmol) en DMSO (3 ml), metanosulfonato de sodio (266 mg, 2,6 mmol), carbonato de cesio (125 mg, 0,39 mmol), yoduro de cobre (57 mg, Se añadieron 0,30 mmol) y (S)-prolina (62 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se desgasificó bajo argón, se selló y se calentó a 80°C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió, se vertió en EtOAc, y se lavó con H₂O. La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100%) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-(metilsulfonilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato. ES/MS $m/z = 448,1$ (M+H⁺).

D. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en donde n es 1, R¹ es CN, Y es N, X es CH, Z es C y el punto de unión con la quinazolinona, m' es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es CH₂CH₃:

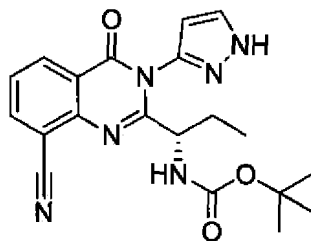


(S)-terc-butilo(1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato (400 mg, 0,89 mmol), cianuro de zinc (126 mg, 1,07 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (103 mg, 0,09 mmol) se combinaron en NMP y se desgasificaron con argón. La solución resultante se calentó a 120°C con un microondas durante 2 horas. Al enfriar, la reacción se vertió en EtOAc y se lavó con sat. aq. NaHCO₃ (3 X). El disolvente se eliminó *a vacío* de la fase orgánica y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100%) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-ciano-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato. ES/MS $m/z = 394,9$ (M+H⁺).

E. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (2) utilizando los métodos anteriores (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

(S)-terc-butilo(1-(5-ciano-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato. Se describió un método en el Ejemplo 2D y el Esquema de reacción I.

F. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) donde n es 1, R¹ es CN, Y es N, X es CH, Z es C y el punto de unión con el quinazolinona, m' es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es CH₂CH₃:



(S)-terc-butilo(1-(8-yodo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato (500 mg, 1,01 mmol), cianuro de zinc (142 mg, 1,21 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (117 mg, 0,10 mmol) combinado en NMP (4 ml) y desgasificado bajo argón. La solución resultante se calentó a 80°C y se agitó a esa temperatura durante 18 horas. Al enfriar, la reacción se vertió en EtOAc y se lavó con sat. aq. NaHCO₃ (2x). La fase orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100%) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(8-ciano-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato. ES/MS $m/z = 394,9$ (M+H⁺).

G. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (2) usando los métodos descritos en el Ejemplo 2F y el Esquema de reacción I (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

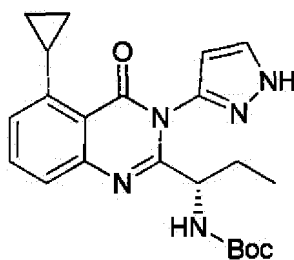
(S)-terc-butilo (1-(8-ciano-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato;

(S)-terc-butilo ((8-ciano-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;

(S)-terc-butilo(1-(8-ciano-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato; y

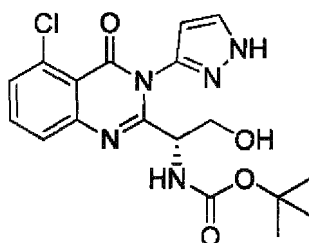
(S)-terc-butilo((8-ciano-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;

H. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) donde n es 1, R¹ es ciclopropilo, Y es N, Z es CH, X es C y el punto de unión con la quinazolinona, m' es 0, R⁵ es hidrógeno, y R³ es CH₂CH₃:



(S)-terc-butilo(1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato (250 mg, 0,56 mmol), ácido ciclopropilborónico (118 mg, 1,4 mmol), [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (70 mg, 0,1 mmol), XPhos Pd G2 (50 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (545 mg, 1,7 mmol) se combinaron en una mezcla 4:1 de dioxano: agua. La mezcla se desgasificó bajo argón y se calentó a 100°C durante 3 días. La mezcla de reacción cruda se adsorbió en isoluto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, 0 - 70% EtOAc/hexano) para dar (S)-terc-butilo(1-(5-ciclopropilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato.

H. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) donde n es 1, R¹ es Cl, Y es N, X es CH, Z es C y el punto de unión con la quinazolinona, m' es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es CH₂OH:



Se añadió diez por ciento de paladio sobre carbono (100 mg) a una solución de (R)-terc-butilo (2-(benciloxi)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato (500 mg, 1,01 mmol) en 1:1 acetato de etilo/metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas y se filtró sobre Celite y se concentró para proporcionar (R)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)-2-hidroxietilo)carbamato. ES/MS *m/z* = 406,1 (M+H⁺).

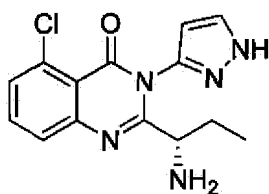
I. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (2) usando los métodos descritos en el Ejemplo 2H y el Esquema de reacción I (aquellos compuestos que no conducen a compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

(R)-terc-butilo (1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)-2-hidroxietilo)carbamato

(R)-terc-butilo (1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)-2-hidroxietilo)carbamato.

[0174] Ejemplo 3. Preparación de compuestos de Fórmula (3) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) donde n es 1, R¹ es cloro, Y es N, X es CH, Z es C y el punto de unión con la quinazolinona, m' es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es CH₂CH₃:



5

10 Ácido trifluoroacético (0,4 ml) se añadió a una suspensión de (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)carbamato (100 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (1,6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró *al vacío* para proporcionar (S)-2-(1-aminopropilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético. ES/MS $m/z = 304,1$ ($M+H^+$).

15 B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (3) utilizando los métodos del Ejemplo 3A y el Esquema de reacción I (los compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

(S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

20

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

25

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

30

(S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

35

(S)-2-(1-aminopropilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminopropilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

40

(S)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

45

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

50

(S)-2-(1-aminopropilo)-8-metilo-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminopropilo)-8-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminopropilo)-5-fluoro-8-metilo-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

55

(S)-2-(1-aminopropilo)-5-fluoro-8-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminopropilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

60

(S)-2-(1-aminopropilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(R)-2-(1-amino-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(R)-2-(1-amino-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

65

(S)-2-(1-aminopropilo)-5-cloro-3-(5-(3-metoxipropilo)-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

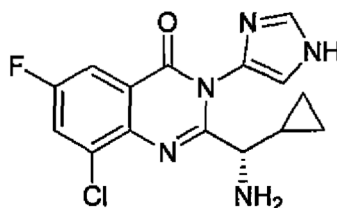
ES 2 763 104 T3

- (R)-2-(1-amino-2-hidroxietilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (R)-2-(1-amino-2-hidroxietilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 5 (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-5-cloro-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 10 (S)-2-(1-aminoetilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-5-bromo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 15 (S)-2-(1-aminopropilo)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloroquinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-5-bromo-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloroquinazolina-4(3H)-ona;
- 20 (S)-2-(1-aminoetilo)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloroquinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloroquinazolina-4(3H)-ona;
- 25 (S)-2-(amino(fenilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(fenilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 30 (S)-2-(1-aminopropilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 35 (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(5-isobutilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(5-ciclopropilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 40 (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 45 (S)-2-(1-aminopropilo)-5-(metilsulfonilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
- 50 (S)-2-(1-aminopropilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
- ((S)-2-(1-aminopropilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
- 55 (S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminobutilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 60 (S)-2-(amino(ciclobutilo)metilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclobutilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 65 (S)-2-(amino(ciclobutilo)metilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

- (S)-2-(1-aminoetilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 5 (S)-2-(1-aminoetilo)-6-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-7-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 10 (S)-2-(1-aminoetilo)-8-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-6-(difluorometilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-amino-2-metilpropilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 15 (S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-(difluorometilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-cloro-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 20 (R)-2-(1-amino-2-idroxi-etilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 25 (S)-2-(1-aminoetilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 30 (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(5-fluoro-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 35 (S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (R)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-8-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 40 (S)-2-(1-aminoetilo)-6,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-6,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 45 (R)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 50 (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (R)-2-(1-aminoetilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 55 (S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 60 (S)-3-(5-amino-1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-aminoetilo)-5-cloroquinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
- 65 (S)-2-(1-aminoetilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;

- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 5 (S)-2-(1-aminoetilo)-5,8-dicloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 10 (S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-5-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5,7-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 15 (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-7-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-6-cloro-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-7,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 20 (S)-2-(1-aminopropilo)-5-ciclopropilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 25 (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-7-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminobutilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminobutilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 30 (S)-2-(1-aminobutilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminobutilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 35 (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminopropilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 40 (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminobutilo)-5-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 45 (S)-2-(1-aminoetilo)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-8-cloro-6-fluoroquinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 50 (S)-2-(1-aminoetilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
- (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
- 55 (S)-2-(1-aminoetilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5,8-dicloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona.
ES/MS 420,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona; y
- (S)-2-(1-aminoetilo)-5-cloro-3-(1H-pirrol-2-ilo)quinazolina-4(3H)-ona.
- 65

C. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) donde n es 2, R¹ es cloro, R¹ es flúor, Z es N, Y es CH, X es C y el punto de unión con la quinazolinona, m' es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es ciclopropilo:



A una solución de (S)-terc-butilo((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1-tritilo-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato (638 mg, 0,94 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron trietilsilano (0,75 ml, 5 mmol) y TFA (1,4 ml, 19 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que se había completado, momento en donde la reacción se concentró *al vacío*. El residuo resultante se suspendió en agua, se lavó con tolueno, se congeló y se liofilizó para proporcionar (S)-2-(amino(ciclopropilo)metilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona. ES/MS 334,1 (M+H⁺).

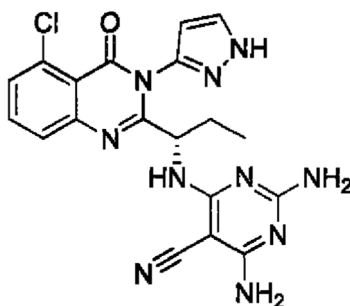
D. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (3) utilizando los métodos del Ejemplo 3C y el Esquema de reacción I (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

(S)-2-(1-aminobutilo)-5-cloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona. ES/MS 318,1 (M+H⁺); y

(S)-2-(1-aminoetilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona. ES/MS 308,0 (M+H⁺).

[0175] Ejemplo 4. Preparación de compuestos de Fórmula (I) (aquellos compuestos que no están incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) donde X es CH, Y es N, Z es C y el punto de unión con la quinazolinona, A es un enlace único, n es 1, R¹ es cloro, m' es 0, R³ es CH₂CH₃, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es 2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo:



Se añadió 2-propanol (3 ml) a (S)-2-(1-aminopropilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,25 mmol) y la solución resultante se transfirió a un vial que contenía 2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (42 mg, 0,25 mmol). Se añadió diisopropiletamina (0,25 ml, 1,5 mmol) a la suspensión y la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 14 horas en el microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Luego se purificó una solución DMSO de la mezcla cruda por HPLC eluyendo con 5%-95% de agua/acetonitrilo (0,1% v/v de ácido trifluoroacético). Las fracciones apropiadas se combinaron y liofilizaron para proporcionar

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 437,1 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (I) utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 4A y el Esquema de Reacción I (los compuestos que no están incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

(S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 2). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,4, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (bs, 2H), 4,94 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 408,1 (M+H⁺);

(S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 3). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,82 (sa, 1H), 7,81 (s,

ES 2 763 104 T3

- 1H), 7,71 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 4,80 (sol. pend., J = 7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7 Hz, 3H). ES/MS 422,1 (M+H⁺);
- 5 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(5-isobutilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 4). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,80 (quinteto de aplicaciones, J = 7 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,35 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6 Hz, 6H). 464,1. ES/MS 422,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(5-ciclopropilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 5). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,82 (bs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 4,80 (sol. pend., J = 7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7 Hz, 3H). ES/MS 422,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 6). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,52 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6 Hz, 3H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 7). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (dd, dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,93 (aplicación, J = 7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7 Hz, 3H). ES/MS 422,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-5-cloro-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazol[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-uno (Compuesto 8). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,68 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,00 (aplicación J = 7 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7 Hz, 3H). ES/MS 439,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-5-cloro-2-(1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 9). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,84 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ES/MS 408,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropiriniidin-4-ilo) ammo)metilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-uno (Compuesto 10). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (br s, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,37 (ddd, J = 10,9, 8,2, 1,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 0,52 - 0,34 (m, 3H), 0,21 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 442,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 11). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (br s, 1H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 4H), 7,29 (br s, 3H), 6,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 1H), 0,54 - 0,35 (m, 3H), 0,21 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 460,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 12). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (br s, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 10,5, 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,47 (br s, 3H), 7,31 (br s, 2H), 6,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 0,53 - 0,36 (m, 3H), 0,21 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 442,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 13). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,19 (m, 4H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 7,7, 6,6 Hz, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 0,50 - 0,36 (m, 3H), 0,21 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 14). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,37 (br s, 2H), 6,39 (br s, 1H), 4,68 (br s, 1H), 1,50 (br s, 1H), 0,62 - 0,38 (m, 3H), 0,17 (br s, 1H). ES/MS 492,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 15). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (br s, 2H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 4,91 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 423,1 (M+H⁺);
- 65 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-

carbonitrilo (Compuesto 16). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (br s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 6,55 - 6,52 (m, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 423,1 (M+H⁺);

- 5 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 17). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (br s 2H), 7,83 - 7,70 (m, 3H), 7,70-7,56 (m, 2H), 4,80 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,45-1,34 (m, 1H), 0,53 - 0,36 (m, 3H), 0,18 - 0,09 (m, 1H). ES/MS 449,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 18). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (br s, 1H), 7,90-7,74 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 6,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 0,53 - 0,36 (m, 3H), 0,24 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 449,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidina-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 19). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,84-7,70 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,57-7,30 (m, 4H), 4,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 0,55 - 0,34 (m, 3H), 0,16 - 0,08 (m, 1H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidina-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 20). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (br s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (br s, 3H), 7,35 (br s, 2H), 6,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 0,53 - 0,37 (m, 3H), 0,22 - 0,13 (m, 1H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 21). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (br s, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 4,78 (td, *J* = 7,7, 4,2 Hz, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 437,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 22). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,14 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8, 1 Hz), 7,54 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,40 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4,82 (sol. pend., *J* = 7 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 7 Hz, 3H). ES/MS 408,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-2,4-diamino-6-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 23). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (br s, 2H), 8,00 (br s, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (td, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 2,26-2,02 (m, 2H), 2,06 - 1,85 (m, 2H). ES/MS 449,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-2,4-diamino-6-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 24). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,26 (br s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 6,79 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H). ES/MS 449,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 25). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (br s, 2H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 4,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 0,56 - 0,46 (m, 2H), 0,43 - 0,34 (m, 1H), 0,27 - 0,20 (m, 1H). ES/MS 451,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 26). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 0,52-0,44 (m, 2H), 0,42 - 0,33 (m, 2H). ES/MS 451,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 27). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83-7,77 (m, 2H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 4,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 0,53 - 0,35 (m, 3H), 0,16 - 0,08 (m, 1H). ES/MS 448,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 28). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (br s, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 0,53 - 0,37 (m, 3H), 0,24 - 0,15 (m, 1H). ES/MS 448,1 (M+H⁺);
- 65 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)

- (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 29). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,52 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,47 - 0,23 (m, 3H), 0,18 - 0,08 (m, 1H). ES/MS 449,1 (M+H⁺);
- 5 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 30). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (br s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 3H), 0,20 - 0,10 (m, 1H). ES/MS 449,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (br s, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), 0,46 - 0,28 (m, 3H), 0,16 - 0,09 (m, 1H). ES/MS 483,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 32). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (br s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,39 (br s, 1H), 4,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 1H), 0,44 - 0,32 (m, 3H), 0,18 - 0,11 (m, 1H). ES/MS 483,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 33). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,96 - 7,86 (m, 4H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 4,94 (td, *J* = 7,1, 4,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 0,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 417,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 34). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,86 (td, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 417,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 35). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (br s, 2H), 7,68 (ddd, *J* = 8,3, 5,5, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,19 (dd, *J* = 11,0, 8,3 Hz, 1H), 4,90 (td, *J* = 7,2, 4,1 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 0,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 435,2 (M+H⁺);
- 35 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 36). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 7,63 (br s, 2H), 7,45 (br s, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 10,9, 8,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 4,81 (td, *J* = 7,1, 4,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,96 (ddt, *J* = 14,4, 11,6, 7,1 Hz, 1H), 1,71 (dp, *J* = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 435,2 (M+H⁺);
- 40 (S)-5,8-dicloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 37). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 0,51 - 0,35 (m, 3H), 0,32 - 0,24 (m, 1H). ES/MS 485,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-5,8-dicloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 38). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 5,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 0,52 - 0,36 (m, 4H), 0,27 - 0,19 (m, 1H). ES/MS 485,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 39). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (br s, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 5,02 (td, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 473,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-5,8-dicloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 40). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (td, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 456,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 41). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 9,31 (br s, 1H), 8,92 (dt, *J* = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (dt, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,88 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (dd,
- 65

ES 2 763 104 T3

$J = 8,5, 0,9 \text{ Hz, 1H}$), 6,42 (dd, $J = 2,4, 0,9 \text{ Hz, 1H}$), 5,14 (td, $J = 7,6, 4,6 \text{ Hz, 1H}$), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 0,87 - 0,77 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 467,1 (M+H⁺);

5 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 42). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (d, $J = 7,5 \text{ Hz, 1H}$), 8,61 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,97 (d, $J = 4,7 \text{ Hz, 1H}$), 7,95 (d, $J = 4,5 \text{ Hz, 1H}$), 7,81 (s, 2H), 7,56 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 5,17 (td, $J = 7,4, 4,6 \text{ Hz, 1H}$), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 0,82 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 501,1 (M+H⁺);

10 (S)-5,8-dicloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 43). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, $J = 7,3 \text{ Hz, 1H}$), 8,05 (d, $J = 1,1 \text{ Hz, 1H}$), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 7,84 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 1H}$), 7,60 (d, $J = 1,2 \text{ Hz, 1H}$), 7,55 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 6,38 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 1H}$), 4,91 (td, $J = 7,6, 4,8 \text{ Hz, 1H}$), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 0,81 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 456,1 (M+H⁺);

15 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 44). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 8,94 - 8,90 (m, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,15 (d, $J = 8,6 \text{ Hz, 1H}$), 7,96 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 7,88 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 1H}$), 7,57 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 6,42 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 1H}$), 5,17 - 5,11 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 0,82 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 467,1 (M+H⁺);

20 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 45). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,97 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 7,95 (d, $J = 8,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,58 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 6,41 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 1H}$), 5,13 (td, $J = 7,3, 4,6 \text{ Hz, 1H}$), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 0,80 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 501,1 (M+H⁺);

25 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 46). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,5 \text{ Hz, 1H}$), 7,93 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 7,83 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 1H}$), 7,54 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 1H}$), 6,39 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 1H}$), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 0,81 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 473,1 (M+H⁺);

30 (R)-2-(2-(benciloxi)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 47). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 7,0 \text{ Hz, 1H}$), 8,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,4, 7,7 \text{ Hz, 1H}$), 7,58 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 5,30 (q, $J = 6,4 \text{ Hz, 1H}$), 4,43 - 4,33 (ABq, 2H), 3,94 (dd, $J = 10,1, 5,4 \text{ Hz, 1H}$), 3,85 (dd, $J = 10,1, 7,0 \text{ Hz, 1H}$). ES/MS 531,1 (M+H⁺);

35 (R)-2-(2-(benciloxi)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 48). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,26 a 7,12 (m, 5H), 6,33 (t, $J = 2,2 \text{ Hz, 1H}$), 5,30 (dt, $J = 7,5, 5,3 \text{ Hz, 1H}$), 4,42 - 4,33 (ABq, 2H), 3,98 (dd, $J = 10,1, 4,7 \text{ Hz, 1H}$), 3,82 (dd, $J = 10,1, 6,9 \text{ Hz, 1H}$). ES/MS 531,1 (M+H⁺);

40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-(3-metoxipropilo)-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,86 (br s, 1H), 7,85 - 7,62 (m, 6H), 7,57 (ddt, $J = 9,1, 7,6, 1,3 \text{ Hz, 2H}$), 7,44 - 7,12 (br s, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,74 (q, $J = 6,9 \text{ Hz, 1H}$), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 3,21 (d, $J = 1,0 \text{ Hz, 3H}$), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 3H), 0,75 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 509,2 (M+H⁺);

45 (R)-5-cloro-2-(2-hidroxi-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 50). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 0,2H), 9,29 (s, 0,8H), 8,41 (s, 0,8H), 8,37 (s, 0,2H), 08/17 a 08/10 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,69 (t, $J = 8,0 \text{ Hz, 1H}$), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 5,12 a 5,5 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 5,0 \text{ Hz, 0,4 H}$), 3,86 (dd, $J = 11,2, 5,5 \text{ Hz, 0,8H}$), 3,75 (dd, $J = 11,3, 6,2 \text{ Hz, 0,8H}$). ES/MS 441,1 (M+H⁺);

50 (R)-5-cloro-2-(2-hidroxi-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H) uno (Compuesto 51). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,7 \text{ Hz, 0,2H}$), 8,00 (d, $J = 7,1 \text{ Hz, 0,8H}$), 7,96 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 0,2H}$), 7,88 (d, $J = 2,3 \text{ Hz, 0,8H}$), 7,73 (t, $J = 8,0 \text{ Hz, 1H}$), 7,61 - 7,46 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 0,2H}$), 6,44 (d, $J = 2,4 \text{ Hz, 0,8H}$), 5,07 - 4,98 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 5,5 \text{ Hz, 0,4H}$), 3,84 (dd, $J = 11,4, 4,5 \text{ Hz, 0,8H}$), 3,75 (dd, $J = 11,3, 5,6 \text{ Hz, 0,8H}$). ES/MS 441,1 (M+H⁺);

55 (S)-2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 52). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 8,35 (br s, 2H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 6,50 (br s, 1H), 5,01 - 4,92 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 0,87 (t, $J = 7,3 \text{ Hz, 3H}$). ES/MS 456,0 (M+H⁺);

60 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2-fluoro-9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona

ES 2 763 104 T3

- (Compuesto 53). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (br s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 474,0 (M+H⁺);
- 5 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 54). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,87 (ddd, *J* = 9,0, 7,1, 4,5 Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 472,0 (M+H⁺);
- 10 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2-fluoro-9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 55). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 474,0 (M+H⁺);
- 15 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 56). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 472,0 (M+H⁺);
- 20 (S)-2-(1-((5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 126);
- 25 (S)-2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 57). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 3H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,09 - 5,00 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,80 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 456,0 (M+H⁺);
- 30 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((5-fluoro-7H-pirrol-2-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 58). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,21 (td, *J* = 7,2, 4,6 Hz, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 473,0 (M+H⁺);
- 35 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((5-fluoro-7H-pirrol-2-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 59). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,31 (br s, 1H), 11,67 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,21 - 5,13 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 473,0 (M+H⁺);
- 40 (S)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 60). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,88 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). ES/MS 424,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-5-cloro-2-(1-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamo)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 61). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (dt, *J* = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 408,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-5,8-dicloro-2-(1-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 62). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (br s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ES/MS 456,0 (M+H⁺);
- 55 (S)-2-amino-4-cloro-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 63). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,08 (br s, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 3H), 0,22 - 0,13 (m, 1H). ES/MS 468,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 64). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (br s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (br s, 2H), 7,38 (br s, 2H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,79 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 432,1 (M+H⁺);
- 65

- 5 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 65). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,26 (br s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,50 (br s, 2H), 7,30 (br s, 2H), 6,59 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,64 (td, *J* = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 0,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 446,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 66). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,28 (br s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,83 (td, *J* = 7,0, 4,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 480,0 (M+H⁺);
- 15 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 67). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (br s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,49 (br s, 2H), 7,34 (br s, 2H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,81 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 68). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,27 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,53 (br s, 2H), 7,41 (br s, 3H), 7,19 (br s, 2H), 6,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 0,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 464,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 69). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,27 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (br s, 2H), 7,41 (br s, 3H), 6,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,88 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 466,0 (M+H⁺);
- 30 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 70). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,49 (br s, 5H), 7,34 (br s, 2H), 6,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 0,54 - 0,36 (m, 3H), 0,23 - 0,15 (m, 1H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-5,8-dicloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 71). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (br s, 2H), 7,42 (br s, 5H), 6,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 0,50 - 0,37 (m, 3H), 0,21 - 0,13 (m, 1H). ES/MS 492,0 (M+H⁺);
- 40 (S)-2-(1-((6-amino-5-((5-fluoropiridin-2-ilo) etinilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 72). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 - 7,85 (m, 4H), 7,63 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 502,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo (Compuesto 73). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 6,1, 2,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 3H), 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,87 (td, *J* = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 2,13 - 1,81 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ES/MS 430,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 74). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 3H), 8,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,39 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 2,17 - 1,83 (m, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 430,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 75). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,16 (br s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 - 7,85 (m, 3H), 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,23 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,85 (td, *J* = 7,5, 5,3 Hz, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 1H), 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 428,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 76). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,89 (td, *J* = 7,4, 5,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 427,2 (M+H⁺);
- 65

ES 2 763 104 T3

- 5 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H) uno (Compuesto 77). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,65 (br s, 1H), 9,30 hasta 9,24 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 1H), 8,23 - 8,10 (m, 2H), 7,83 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 5,21 - 4,69 (m, 1H), 2,27 - 1,69 (m, 2H), 0,88 - 0,74 (m, 3H). ES/MS 517,0 (M+H⁺);
- 10 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 78). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,54 - 8,23 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,09 (m, 4H), 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,82 (td, *J* = 7,1, 4,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 1H), 0,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 437,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo (Compuesto 79). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,30 (br s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 3H), 7,63 (br s, 1H), 7,01 (br s, 2H), 5,13 (td, *J* = 6,2, 4,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 1H), 0,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ES/MS 506,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 80). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,58 - 12,88 (m, 2H), 8,45 - 8,34 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,83 (br s, 2H), 6,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,10 - 5,17 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 1H), 1,84 - 1,64 (m, 1H), 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ES/MS 506,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 81). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (br s, 2H), 8,02 - 7,89 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,81 (br s, 2H), 6,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,05 - 5,12 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 1H), 0,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ES/MS 550,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 82). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (br s, 1H), 9,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 1H), 1,84 (ddt, *J* = 16,9, 14,4, 7,3 Hz, 1H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 491,99 (M+H⁺);
- 35 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 83). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,61 a 13,53 (m, 1H), 8,18 a 8,3 (m, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,80 - 7,49 (br s, 2H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,22 (br s, 3H), 5,02 - 4,69 (m, 1H), 2,13 - 1,90 (m, 1H), 1,84 - 1,51 (m, 1H), 0,82 - 0,71 (m, 3H). ES/MS 515,0 (M+H⁺);
- 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 84). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,74 a 13,41 (m, 1H), 8,21 a 8,7 (m, 1H), 8,04 - 7,60 (m, 2H), 7,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,53 (m, 2H), 7,28 (br s, 2H), 5,21 - 4,83 (m, 1H), 1,47 - 1,26 (m, 3H). ES/MS 500,99 (M+H⁺);
- 45 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 85). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,75 a 13,42 (m, 1H), 9,31 a 9,20 (m, 1H), 8,53 - 8,25 (m, 2H), 8,24 a 8,3 (m, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 1H), 5,35 - 4,88 (m, 1H), 1,66 - 1,35 (m, 3H). ES/MS 536,9 (M+H⁺);
- 50 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 86). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,76 a 13,34 (m, 1H), 9,31 a 9,21 (m, 1H), 8,39 - 8,22 (m, 2H), 08,22 a 08,03 (m, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 5,24 - 4,77 (m, 1H), 2,28 - 1,65 (m, 2H), 0,91 - 0,73 (m, 3H). ES/MS 552,9 (M+H⁺);
- 55 (S)-5-(metilsulfonilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 87). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,06 - 7,81 (m, 3H), 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,850 - 4,90 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,13 - 1,73 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ES/MS 483,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloro-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 88). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (br s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,01 - 5,09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 504,0 (M+H⁺);
- 65 (S)-5-cloro-2-(1-((6-cloro-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 89). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1H), 7,87 - 7,82 (m,

1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) ES/MS 456,1 (M+H⁺);

5 (S)-2-(1-((6-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 90). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,72 (br s, 1H), 13,16 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,70 - 7,25 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 423,1 (M+H⁺);

10 (S)-5-cloro-2-(1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 91). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (s, 1H), 9,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59-7,46 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,66 - 4,78 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 442,0 (M+H⁺);

15 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 92). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 2H), 7,70 - 7,49 (m, 2H), 6,62 (br s, 2H), 6,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,82 - 4,94 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). ES/MS 501,0 (M+H⁺);

20 (S)-2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 93). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 - 8,24 (m, 2H), 8,00 - 7,71 (m, 3H), 7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,84 - 4,93 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,03 - 1,75 (m, 2H), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 427,1 (M+H⁺);

25 (S)-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 94). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (br d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,16 - 5,25 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);

30 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 95). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,87 (br s, 2H), 7,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 - 7,07 (m, 5H), 4,86 - 4,95 (m, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 1H), 1,84 - 1,66 (m, 1H), 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 437,1 (M+H⁺);

35 (S)-2-(1-((2-amino-6-cloro-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 96). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 1H), 2,16 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 1H), 0,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ES/MS 447,1 (M+H⁺);

40 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo (Compuesto 97). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,99 - 7,85 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,66 - 6,52 (m, 3H), 6,47 - 5,97 (m, 3H), 4,62 - 4,47 (m, 1H), 2,02 - 1,66 (m, 2H), 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ES/MS 428,1 (M+H⁺);

45 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 98). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 6,49 - 6,03 (m, 2H), 4,49 - 4,58 (m, 1H), 1,99 - 1,62 (m, 2H), 0,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 481,0 (M+H⁺);

50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 99). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,53 (m, 2H), 6,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 4,63 - 4,73 (m, 1H), 1,86 - 1,57 (m, 2H), 0,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ES/MS 481,0 (M+H⁺);

55 (S)-5-bromo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 100). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 4,86 - 4,95 (m, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 4H), 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 482,7 (M+H⁺);

60 (S)-5-bromo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 101). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 2H), 7,88 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 6,47 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 2,09 - 1,77 (m, 2H), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 483,00 (M+H⁺);

65 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-

- 5-carbonitrilo (Compuesto 102). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,00-7,87 (m, 4H), 7,78 - 6,83 (m, 5H), 4,73 - 4,81 (m, 1H), 1,71 -1,91 (m, 2H), 0,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 427,9 (M+H $^+$);
- 5 (S)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo (Compuesto 103). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 - 7,81 (m, 4H), 4,90 - 5,00 (m, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 429,8 (M+H $^+$);
- 10 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 104). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,61 (br s, 1H), 9,30 a 9,23 (m, 1H), 8,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 1H), 8,23 - 8,08 (m, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 5,34 - 4,80 (m, 1H), 1,62 - 1,35 (m, 3H). ES/MS 502,9 (M+H $^+$);
- 15 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (fenilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 105). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95-7,56 (m, 4H), 7,44 (s, 2H), 7,46 - 6,88 (m, 6H), 6,29 - 5,90 (m, 1H). ES/MS 484,8 (M+H $^+$);
- 20 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (fenilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 106). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (ddd, $J = 10,4, 8,1, 1,2$ Hz, 2H), 7,36 - 7,00 (m, 6H), 6,02 (d, $J = 6,8$ HZ, 1H). ES/MS 484,8 (M+H $^+$);
- 25 (S)-5-cloro-2-(((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino) (fenilo)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H) uno (compuesto 107). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 2H), 7,33 - 7,16 (m, 3H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 6,01 (d, $J = 6,9$ HZ, 1H). ES/MS 494,1 (M+H $^+$);
- 30 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (fenilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 108). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (ddd, $J = 9,8, 8,0, 1,2$ Hz, 2H), 7,39 - 7,16 (m, 4H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,01 (d, $J = 6,7$ HZ, 1H), 2,36 - 2,17 (M, 3H). ES/MS 484,1 (M+H $^+$);
- 35 (S)-5-cloro-2-(((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino) (fenilo)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H) uno (compuesto 109). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1H), 7,99 - 7,51 (m, 4H), 7,23 (t, $J = 3,5$ Hz, 3H), 7,15 - 6,75 (m, 2H), 6,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,00 (S, 1H). ES/MS 494,1 (M+H $^+$);
- 40 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (fenilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 110). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,66 (ddd, $J = 7,9, 5,4, 1,2$ Hz, 2H), 7,39 - 7,04 (m, 6H), 6,22 - 6,00 (m, 1H), 2,28 (d, $J = 2,1$ HZ, 3H). ES/MS 484,1 (M+H $^+$);
- 45 (S)-2-(1-(((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H) uno (compuesto 111). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,85 - 7,63 (m, 2H), 6,57 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 7,4$ HZ, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,62 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 416,1 (M+H $^+$);
- 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 112). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,20 (s, 1H), 8,11 - 7,85 (m, 1H), 7,85 - 7,63 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,65 - 6,34 (m, 3H), 6,36 - 6,03 (m, 2H), 4,59 (td, $J = 7,9, 3,9$ HZ, 1H), 2,07 - 1,83 (m, 1H), 1,71 (dt, $J = 14,4, 7,5$ Hz, 1H), 0,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ES/MS 421,2 (M+H $^+$);
- 55 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 113). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,34 a 13,06 (m, 1H), 7,98 - 7,63 (m, 4H), 6,60 (s, 2H), 6,48 - 6,36 (m, 2H), 6,28 (s, 2H), 4,75 (t, $J = 7,1$ HZ, 2H), 1,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 0,41 - 0,21 (m, 3H), 0,23 - 0,08 (m, 1H). ES/MS 433,2 (M+H $^+$);
- 60 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (compuesto 114). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,23 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 - 7,61 (m, 3H), 6,47 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 5,52 (s, 2H), 4,72 (dd, $J = 8,0, 6,5$ Hz, 1H), 1,18 (dd, $J = 13,3, 6,5$ Hz, 1H), 0,39 - 0,09 (m, 4H). ES/MS 442,1 (M+H $^+$);
- 65 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 115). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 2,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,87 - 7,58 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,67 - 6,40 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 4,81 - 4,59 (m,

ES 2 763 104 T3

1H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 407,1 (M+H⁺);

5 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (compuesto 116). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 - 7,56 (m, 3H), 6,59 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,23 - 5,90 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 4,53 (td, $J = 8,2, 3,7$ Hz, 1H), 1,90 (ddd, $J = 13,8, 7,2, 3,7$ Hz, 1H), 1,67 (dt, $J = 14,5, 7,4$ Hz, 1H), 0,70 (T, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 430,1 (M+H⁺);

10 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (compuesto 123). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,2, 2,9$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,71 (dd, $J = 7,4, 6,6$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);

15 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H) uno (compuesto 124). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (tt, $J = 5,7, 1,4$ Hz, 2H), 6,66 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,18 - 5,93 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,60 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,82 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,70 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,10 (dt, $J = 14,3, 7,5$ Hz, 1H), 0,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 460,1 (M+H⁺);

20 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 125). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,38 - 13,15 (m, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,1, 2,9$ Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,52 - 6,42 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 4,96 (dd, $J = 7,7, 6,2$ Hz, 1H), 1,43 - 1,26 (m, 1H), 0,50 - 0,29 (m, 3H), 0,18 (tt, $J = 8,5, 3,3$ Hz, 1H). ES/MS 467,1 (M+H⁺);

25 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 126). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,01 - 7,68 (m, 5H), 6,59 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,03 (br s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 448,1 (M+H⁺);

30 (S)-5-cloro-2-(ciclobutilo ((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 127). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,46 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,07 - 5,95 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (dd, $J = 8,7, 5,9$ Hz, 1H), 1,90 - 1,55 (m, 8H). ES/MS 572,1 (M+H⁺);

35 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclobutilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 128). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 0H), 6,62 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,43 - 6,37 (m, 2H), 5,01 (dd, $J = 8,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,90 - 1,57 (m, 8H). ES/MS 463,1 (M+H⁺);

40 (S)-8-cloro-2-(ciclobutilo ((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 129). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,2, 2,9$ Hz, 1H), 6,47 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,99 (dd, $J = 8,7, 5,2$ Hz, 1H), 1,83 - 1,58 (m, 6H), 1,38 - 1,21 (m, 2H). ES/MS 490,1 (M+H⁺);

50 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclobutilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 130). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (dt, $J = 8,6, 3,0$ Hz, 2H), 7,88 - 7,77 (m, 1H), 6,69 - 6,36 (m, 1H), 5,15 (dd, $J = 8,3, 5,8$ Hz, 4H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,02 - 1,58 (m, 7H). ES/MS 481,1 (M+H⁺);

55 (S)-2,4-diamino-6-((ciclobutilo (5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 131). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 6,63 (s, 2H), 6,46 - 6,39 (m, 2H), 5,08 (s, $J = 8,2, 6,5$ Hz, 4H), 1,95 - 1,58 (m, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 7H). ES/MS 479,2 (M+H⁺);

60 (S)-2-(ciclobutilo ((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 132). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 - 7,92 (m, 3H), 7,87 (dt, $J = 7,4, 3,3$ Hz, 3H), 6,50 (dt, $J = 4,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,09 - 5,97 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,95 (dd, $J = 8,7, 6,0$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 6H). ES/MS 488,1 (M+H⁺);

65 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 133). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,4, 1,7$ Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,51 - 6,44 (m, 2H), 4,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 0,38 (dd, $J = 16,1, 6,7$ Hz, 6H). ES/MS 483,1 (M+H⁺);

(S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 134). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 - 7,96 (m, 1H), 6,52 (t, *J* = 2,2 Hz, 2H), 6,03 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,72 (dd, *J* = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 5H) ES/MS 492,1 (M+H⁺);

5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 135). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03-7,92 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,64 - 6,56 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 457,1 (M+H⁺);

10 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 136). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06-7,93 (m, 3H), 6,64 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 466,1 (M+H⁺);

15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 137). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,23 (br s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,57 (m, 5H), 6,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,95 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 439,1 (M+H⁺);

20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 137). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (br s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 423,1 (M+H⁺);

25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(7-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 138). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (br s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,5, 0,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 2,1, 0,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,83 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 423,1 (M+H⁺);

30 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(8-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 140). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (br s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,50 (m, 3H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,95 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 457,1 (M+H⁺);

35 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-(difluorometilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 141). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,26 (bs, 1H), 8,10 a 8,1 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,20 (m, 6H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,93 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 466,1 (M+H⁺);

40 (S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 142). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,51 (m, 3H), 7,26 (br s, 1H), 6,84 - 6,51 (m, 2H), 4,96 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 492,1 (M+H⁺);

45 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 143). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,59 (m, 2H), 6,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 0,50 - 0,37 (m, 3H), 0,21 - 0,14 (m, 2H). ES/MS 482,1 (M+H⁺);

50 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-(difluorometilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 144). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,15 (m, 3H), 6,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 0,53 - 0,39 (m, 3H), 0,21 - 0,13 (m, 1H). ES/MS 492,1 (M+H⁺);

55 (S)-2-amino-4-((ciclopropilo(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 145). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (br s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,54 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,83 - 6,50 (t, *J* = 53,4 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 0,53 - 0,39 (m, 3H), 0,21 - 0,13 (m, 1H). ES/MS 518,1 (M+H⁺);

60 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)-2-metilpropilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 146). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,27 (br s, 2H),

65

ES 2 763 104 T3

- 7,05 (br s, 1H), 6,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 0,82 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 2,8 Hz, 3H). ES/MS 460,1 (M+H⁺);
- 5 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 147). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,26 (br s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,40 (dd, J = 10,5, 8,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,88 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 148). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,24 (m, 4H), 6,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 0,51 - 0,36 (m, 3H), 0,22 - 0,13 (m, 1H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 15 (R)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)-2-hidroxietilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 149). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (br s, 1H), 8,15 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 7,39 (br s, 3H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H). ES/MS 466,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-2-(1-((5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 150). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,36 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,12 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H). ES/MS 502,0 (M+H⁺);
- 25 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 151). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (br s, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,79 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 416,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 152). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,44 (br s, 2H), 7,37 (ddd, J = 10,3, 9,0, 3,6 Hz, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 434,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 153). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 10,5, 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,48 (br s, 2H), 7,33 (br s, 2H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,85 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 416,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 154). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,86-7,80 (m, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,51 (br s, 2H), 7,40 (br s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,98 - 4,80 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 466,0 (M+H⁺);
- 45 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(5-fluoro-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 155). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,01 (br s, 1H), 7,89 - 7,25 (m, 8H), 6,37 (br s, 1H), 4,90-4,75 (s, 1H), 1,48 - 1,44 (m, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 156). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,26 (br s, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,38 (br s, 1H), 6,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,92 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 432,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 157). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,88 (s, 2H), 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,54 (m, 4H), 7,48 (br s, 2H), 4,90 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 432,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 158). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (br s, 2H), 7,74 (br s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (br s, 3H), 4,95 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 466,0 (M+H⁺);
- 65 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 159). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,86 (br s, 4H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,46 (br s, 3H), 4,90 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);

- 5 (R)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 160). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,34 (br s, 2H), 6,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,50 - 0,34 (m, 3H), 0,18 - 0,10 (m, 1H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 161). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (br s, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,3, 3,0, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,36 (br s, 2H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,83 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 434,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 162). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,16 (br s, 1H), 7,92 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,3, 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (br s, 3H), 7,33 (br s, 2H), 6,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 1H), 0,52 - 0,35 (m, 3H), 0,19 - 0,11 (m, 1H). ES/MS 460,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diaminopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 163). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ES/MS 398,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2-(1-((6-amino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 164). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,03 (br s, 2H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 417,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-2-(((6-amino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 165). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,16 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (br s, 2H), 6,90 (br s, 1H), 6,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 0,42 - 0,36 (m, 2H), 0,30 - 0,19 (m, 2H). ES/MS 443,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 166). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (br s, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,58 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,21 (br s, 1H), 6,64 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-5-cloro-2-(1-(isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 167). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 9,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 6,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,95 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ES/MS 425,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(trifluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 168). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,48 (br s, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,86 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 169). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 6,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 3H), 6,30 (br s, 2H), 4,73 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H) ES/MS 425,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 170). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,69 (ddd, J = 8,3, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,48 - 6,41 (m, 2H), 6,31 (br s, 2H), 4,78 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 0,43 - 0,31 (m, 3H), 0,23 - 0,16 (m, 1 H). ES/MS 451,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 171). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (br s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 6,63 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 0,48 - 0,34 (m, 3H), 0,19 - 0,11 (m, 1H). ES/MS 484,1 (M+H⁺);
- 65 (S)-2-amino-4-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)

- 5 (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 172). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,64 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 0,48 - 0,33 (m, 3H), 0,19 - 0,10 (m, 1H). ES/MS 502,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 173). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,64 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,94 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 15 (R)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etil)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 174). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,27 (s, 1H), 8,19 a 8,14 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,44 (br s, 2H), 7,34 (br s, 2H), 6,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,91 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 20 (R)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 175). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,95 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 441,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 176). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 8,05 - 7,74 (m, 6H), 7,57 (br s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 474,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-2-amino-4-((ciclopropilo(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 177). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (br s, 1H), 8,06 - 7,73 (m, 5H), 7,57 (br s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,53 - 0,39 (m, 3H), 0,23 - 0,15 (m, 1H). ES/MS 500,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 178). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (s, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 3H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,24 (br s, 1H), 6,67 (7, J = 53,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 492,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 179). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,08-7,74 (m, 7H), 7,57 (br s, 1H), 7,34 (br s, 1H), 6,68 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 474,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propil)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 180). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (br s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,68 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,78 (dq, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 490,1 (M+H⁺);
- 50 (R)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etil)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 181). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 8,05 - 7,70 (m, 5H), 7,49 (br s, 2H), 7,34 (br s, 2H), 6,56 - 6,53 (m, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 448,1 (M+H⁺);
- 55 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 182). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 8,18 - 7,73 (m, 8H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 3H). ES/MS 439,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 183). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,13 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,89 (br s, 2H), 7,82 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,68 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 5,02 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 65 (S)-2-amino-4-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)etil)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 184). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 3H), 7,58 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 0,50 - 0,36 (m, 3H), 0,18 -

0,09 (m, 1H). ES/MS 502,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 185). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,25 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,83 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 186). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 10,5, 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,24 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 442,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-((1-(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 187). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (br s, 1H), 7,92 (ddd, J = 10,3, 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,2, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 460,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 188). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (br s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,97 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-ilo)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 189). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 6,99 - 6,57 (m, 3H), 4,58 (br s, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 2H), 2,26 - 1,88 (m, 4H). ES/MS 484,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 190). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,23 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,51 - 6,48 (m, 1H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 492,0 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 191). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (br s, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,34 (ddd, J = 11,0, 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,80 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 442,0 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-((1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 192). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,36 (ddd, J = 10,5, 9,1, 3,6 Hz, 1H), 7,24 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,82 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 460,0 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 193). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 4H), 7,57 (br s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 442,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-(((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 194). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,14 (br s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 0,52 - 0,39 (m, 3H), 0,22 - 0,15 (m, 1H). ES/MS 502,1 (M+H⁺);

(S)-2-amino-4-((ciclopropilo(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 195). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,14 (br s, 1H), 7,94 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,3, 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,66 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 0,52 - 0,39 (m, 3H), 0,24 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 486,1 (M+H⁺);

- 5 (S)-2-amino-4-(((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 196). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (br s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (br s, 1H), 6,67 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 0,50 - 0,37 (m, 3H), 0,22 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 484,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-4-amino-6-(((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-2-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 197). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,76 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-4-amino-6-(((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-2-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 198). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,23 (s, 1H), 8,11 (ddd, J = 8,5, 2,9, 0,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 3H), 7,69 (br s, 1H), 6,41 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,93 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 20 (8)-3-(5-amino-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 199). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 447,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 200). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,53 (m, 3H), 7,47 (br s, 2H), 7,32 (br s, 2H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 448,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 203). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,69 (br s, 1H), 8,62 - 8,07 (m, 2H), 8,07 - 7,22 (m, 4H), 5,26 - 4,42 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,71 - 1,18 (m, 1H), 0,70 - 0,41 (m, 3H), 0,35 - 0,08 (m, 1H). ES/MS 453,2 (M+H⁺);
- 35 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 204). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 a 12,64 (m, 1H), 8,57-8,28 (m, 2H), 7,90 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,11 (m, 5H), 5,18 - 4,83 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 3H), 1,58 - 1,15 (m, 1H), 0,62 - 0,34 (m, 4H), 0,26 - 0,01 (m, 1H). ES/MS 463,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-2,4-diamino-6-(((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 205). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 6,84 (br m, 4H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 457,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-2,4-diamino-6-(((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 206). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 - 7,71 (m, 7H), 7,42 (br s, 1H), 4,95 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 457,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-2,4-diamino-6-(((ciclopropilo(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 207). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (br s, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 4H), 7,88 (s, 2H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 1H), 6,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 1H), 0,53 - 0,33 (m, 3H), 0,22 - 0,11 (m, 1H). ES/MS 483,2 (M+H⁺);
- 55 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 208). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (s, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 3H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 6,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,82 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ES/MS 466,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 209). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 - 7,90 (m, 3H), 7,86 (s, 2H), 7,74 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,43 (br s, 2H), 4,92 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 466,1 (M+H⁺);
- 65 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 210). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (br s, 1H), 8,11 - 7,97 (m, 3H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 3H), 7,44 (s, 2H), 6,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 1H), 0,59 - 0,37 (m, 3H), 0,25 - 0,12 (m, 1H). ES/MS 492,1 (M+H⁺);

- 5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 211). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1H), 8,13 - 7,21 (m, 11H), 6,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,79 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 439,2 (M+H⁺);
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 212). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04-7,79 (m, 11H), 5,02-4,90 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 439,2 (M+H⁺);
- 15 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 214). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,04 - 7,49 (m, 9H), 6,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,50 - 1,34 (m, 1H), 0,52 - 0,33 (m, 3H), 0,22 - 0,11 (m, 1H). ES/MS 465,2 (M+H⁺);
- 20 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 215). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,16 (s, 1H), 8,03 - 7,69 (m, 5H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,37 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,37 (dq, *J* = 13,7, 6,9, 6,3 Hz, 1H), 0,51 - 0,35 (m, 3H), 0,20 - 0,09 (m, 1H). ES/MS 474,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 216). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17-7,82 (m, 3H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,26 (m, 2H), 5,28 - 4,87 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 3H), 1,42 - 1,20 (m, 3H). ES/MS 437,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 217). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 - 7,59 (m, 6H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 5,01 - 4,90 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 457,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 218). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 - 12,80 (m, 1H), 8,03 - 7,55 (br m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 6,62 - 6,28 (m, 1H), 6,11 - 5,94 (m, 2H), 5,81 - 5,50 (m, 2H), 5,00 - 4,82 (m, 1H), 2,17 - 1,91 (m, 3H), 1,36 - 1,12 (m, 3H). ES/MS 480,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 219). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,06 a 12,78 (m, 1H), 8,05 - 7,49 (m, 3H), 7,00 - 6,71 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,53-6,21 (m, 2H), 5,15 - 4,92 (m, 1H), 2,20 - 1,94 (m, 3H), 1,44 - 1,15 (m, 3H). ES/MS 471,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 220). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 a 12,71 (m, 1H), 8,17 a 8,7 (m, 1H), 8,05 - 7,48 (m, 2H), 6,76 - 6,60 (m, 2H), 6,60 - 6,15 (m, 3H), 5,22 - 4,95 (m, 1H), 2,18 - 1,90 (m, 3H), 1,43 - 0,99 (m, 1H), 0,49 - 0,17 (m, 4H). ES/MS 481,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 221). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 a 12,75 (m, 1H), 8,18 - 7,58 (m, 3H), 6,36 - 5,98 (m, 3H), 5,85 - 5,48 (m, 2H), 5,31 - 4,85 (m, 1H), 2,16 - 1,90 (m, 3H), 1,31 - 0,93 (m, 1H), 0,44 - -0,15 (m, 4H). ES/MS 490,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-5-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 222). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,30 - 13,21 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,55 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,81 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 437,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina - 4(3H)-ona (Compuesto 223). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 1H), 6,55 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,79 - 4,64 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 446,1 (M+H⁺);
- 65 (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-5-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 224). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s, 1H),

ES 2 763 104 T3

7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 6,68 (t, $J = 53,3$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,98 - 4,83 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ES/MS 472,1 (M+H⁺);

5 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 225). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 53,5$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,49 (br s, 2H), 4,69 - 4,59 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 467,0 (M+H⁺);

10 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 226). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,2, 2,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 53,6$ Hz, 1H), 6,58 (br s, 2H), 6,54 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,91 - 4,78 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 485,0 (M+H⁺);

15 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-one (Compuesto 227). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 55,1$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,71 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ES/MS 482,1 (M+H⁺);

20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 228). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,53 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,81 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 473,1 (M+H⁺);

25 (S)-6-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 229). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,28 (s, 1H), 8,46 (t, $J = 53,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 482,1 (M+H⁺);

30 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-cloro-5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 230). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,43 (t, $J = 53,6$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,64 - 6,52 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 4,65 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 473,1 (M+H⁺);

35 (S)-2,4-diamino-6-((1-(7,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 231). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (br s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,62 (ddd, $J = 10,2, 9,0, 6,9$ Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 6,51 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 425,1 (M+H⁺);

40 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 232). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (br s, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,36 (s, 2H), 6,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 434,1 (M+H⁺);

45 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,7-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 233). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 11,5, 9,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,80 (t, $J = 53,4$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 469,1 (M+H⁺);

50 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 234). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 53,4$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 469,1 (M+H⁺);

55 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,7-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 235). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 11,5, 9,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,70 - 6,43 (m, 3H), 6,27 (s, 2H), 4,71 - 4,45 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 425,1 (M+H⁺);

60 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,7-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-

ona (Compuesto 236). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 11,7, 9,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,57 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 434,1 (M+H $^+$);

5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-7-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 237). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,81 (br d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,57 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,30 (br s, 3H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 441,1 (M+H $^+$);

10 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 238). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 450,0 (M+H $^+$);

15 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-7-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 239). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,42 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 0,42 - 0,13 (m, 4H). ES/MS 467,1 (M+H $^+$);

20 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-7-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 240). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,23 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,46 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,09 (br s, 2H), 6,01 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,61 (dd, $J = 7,8, 6,8$ Hz, 1H), 1,26 - 1,14 (m, 1H), 0,40 - 0,13 (m, 4H). ES/MS 476,1 (M+H $^+$);

25 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 241). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,12 a 12,52 (m, 1H), 8,64-8,24 (m, 2H), 8,22 - 6,88 (m, 8H), 5,26 - 4,59 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,16 (m, 1H), 0,67 - 0,41 (m, 3H), 0,30 - 0,06 (m, 1H). ES/MS 454,2 (M+H $^+$);

30 2-((1S)-((6-amino-3-bromo-3aH-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 242). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,61 - 12,71 (m, 2H), 7,89 - 7,71 (m, 3H), 7,68 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 6,45 (m, 2H), 5,32 - 5,05 (m, 1H), 1,92 - 1,71 (m, 3H), 1,34 - 0,93 (m, 1H), 0,47 - 0,26 (m, 3H), 0,24 - -0,02 (m, 1H). ES/MS 541,0 (M+H $^+$);

35 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 248). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,11 a 12,43 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,74 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,21 (m, 3H), 4,92 - 4,67 (m, 1H), 1,86 - 1,66 (m, 3H), 1,43 - 1,18 (m, 1H), 0,58 - 0,29 (m, 3H), 0,22 - -0,03 (m, 1H). ES/MS 472,1 (M+H $^+$);

40 (S)-2-amino-4-cloro-6-(((5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 243). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 a 12,39 (m, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,31 - 7,03 (m, 1H), 4,97 - 4,66 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 3H), 1,39 (ddd, $J = 69,9, 12,6, 7,4$ Hz, 1H), 0,60 - 0,32 (m, 3H), 0,22 - -0,02 (m, 1H). ES/MS 482,1 (M+H $^+$);

45 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 244). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,68 (br s, 1H), 8,39 - 7,89 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 4,98 - 4,64 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 3H), 1,54 - 1,29 (m, 1H), 0,60 - 0,33 (m, 3H), 0,24 - -0,02 (m, 1H). ES/MS 462,1 (M+H $^+$);

50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-ciclopropilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 245). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,13 (br s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,85 - 7,72 (br m, 3H), 7,67 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,26 (br m, 2H), 7,07 (dt, $J = 7,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 3,29 (tt, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 1H), 1,96 (ddt, $J = 14,6, 11,6, 7,3$ Hz, 1H), 1,86 - 1,62 (m, 1H), 1,04 - 0,84 (m, 2H), 0,84 - 0,59 (m, 5H). ES/MS 443,2 (M+H $^+$);

55 (S)-2-(((2-amino-6-cloro-5-cianopirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 246). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,54 - 8,27 (m, 2H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,58-7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,14 - 4,56 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,46 (m, 1H), 0,65 - 0,39 (m, 3H), 0,26 - 0,05 (m, 1 H). ES/MS 473,1 (M+H $^+$);

65

- 5 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 247). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,11 a 12,43 (m, 1H), 7,87-7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 6H), 7,56 - 6,92 (m, 2H), 4,96 - 4,66 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 3H), 1,48 - 1,15 (m, 1H), 0,59 - 0,27 (m, 3H), 0,24 - 0,03 (m, 1H). ES/MS 463,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 279). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,67 - 6,39 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,80 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 441,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 249). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,42 (m, 2H), 6,78 - 6,49 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,83 (ddd, *J* = 9,8, 7,6, 3,1 Hz, 1H), 1,86 - 1,57 (m, 2H), 1,27 (dd, *J* = 15,3, 7,7 Hz, 1H), 1,04 (dq, *J* = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 0,61 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 451,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 250). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,65 (m, 2H), 7,59-7,36 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 5,61 (s, 2H), 4,79 (td, *J* = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,53 (m, 2H), 1,28 (dq, *J* = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 1,06 (dq, *J* = 14,4, 7,4 Hz, 1H), 0,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ES/MS 460,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 251). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,59 - 6,28 (m, 3H), 4,95 (td, *J* = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,53 (m, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 1H), 1,09 (dq, *J* = 14,5, 7,6 Hz, 1H), 0,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 485,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 252). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,03 (t, *J* = 4,3 Hz, 3H), 5,64 (s, 2H), 4,90 (td, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 1,83 - 1,46 (m, 2H), 1,27 (dt, *J* = 13,9, 6,1 Hz, 1H), 1,12 (tt, *J* = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 0,65 (q, *J* = 7,4, 6,8 Hz, 3H). ES/MS 494,0 (M+H⁺);
- 35 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 253). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (dtd, *J* = 6,6, 3,6, 3,0, 1,5 Hz, 1H), 6,78 - 6,47 (m, 3H), 6,24 (s, 2H), 4,77 - 4,44 (m, 1H), 1,98 - 1,59 (m, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 1H), 1,08 (dq, *J* = 14,4, 7,5 Hz, 1H), 0,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ES/MS 451,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 254). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,04 - 7,77 (m, 2H), 7,67 - 7,40 (m, 1H), 6,80 - 6,51 (m, 4H), 6,30 (s, 2H), 4,83 (td, *J* = 8,1, 3,6 Hz, 1H), 2,02 - 1,79 (m, 1H), 1,66 (ddt, *J* = 17,4, 8,8, 4,5 Hz, 1H), 1,38 - 1,21 (m, 1H), 1,21 - 0,93 (m, 1H), 0,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 485,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 255). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,04 - 7,86 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 6,61 (q, *J* = 2,6, 2,0 Hz, 1H), 6,24 - 5,87 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 4,90 - 4,42 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,73 - 1,49 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,14 (dq, *J* = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 0,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 494,0 (M+H⁺);
- 50 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 256). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (ddd, *J* = 8,6, 3,0, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 8,2, 3,0, 1,7 Hz, 1H), 6,52 (q, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,24 - 5,89 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 4,92 (ddd, *J* = 7,9, 5,6, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (qd, *J* = 7,3, 6,6, 3,8 Hz, 1H), 0,43 - 0,10 (m, 4H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 257). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (d, *J* = 25,8 Hz, 1H), 8,18 (ddd, *J* = 12,4, 8,5, 2,9 Hz, 1H), 8,02 - 7,77 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 30,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 2H), 6,54 (dd, *J* = 24,8, 2,4 Hz, 1H), 4,86 (td, *J* = 7,1, 4,6 Hz, 1H), 2,18 - 1,65 (m, 2H), 0,78 (dt, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 3H). ES/MS 464,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 258). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H),
- 65

- 8,15 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,1, 2,9$ Hz, 1H), 7,61 (s, 3H), 6,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,88 (td, $J = 7,1, 4,7$ Hz, 1H), 2,03 (ddd, $J = 12,9, 7,3, 5,2$ Hz, 1H), 1,77 (dt, $J = 14,1, 7,2$ Hz, 1H), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ES/MS 455,1 (M+H⁺);
- 5 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 259). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 - 7,77 (m, 2H), 7,68 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,58 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 260). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,08 - 7,78 (m, 2H), 7,67 (dd, $J = 9,1, 4,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 6,31 (s, 2H), 4,66 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 441,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 261). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34 - 13,16 (m, 1H), 8,06 - 7,84 (m, 2H), 7,73 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,10 - 5,91 (m, 3H), 5,66 - 5,52 (m, 2H), 4,84 - 4,56 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 0,47 - 0,12 (m, 4H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 262). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,08 - 7,80 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 9,1, 4,9$ Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,55 - 6,16 (m, 3H), 4,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,29 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 0,55 - 0,30 (m, 3H), 0,30 - 0,10 (m, 1 H). ES/MS 467,1 (M+H⁺);
- 25 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 263). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (d, $J = 21,6$ Hz, 1H), 8,27 - 8,11 (m, 1H), 7,90 (dt, $J = 24,1, 9,0$ Hz, 1H), 7,80 - 7,55 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,80 (dt, $J = 24,0, 6,9$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 30 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 264). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,25 - 8,06 (m, 1H), 7,89 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 4,81 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 441,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 265). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,28 (s, 1H), 8,23 - 8,04 (m, 2H), 7,86 - 7,63 (m, 2H), 6,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,98 - 4,73 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 266). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,90 - 7,57 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,41 (s, 2H), 4,94 (h, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ES/MS 441,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 267). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,1, 5,0$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,26 - 5,85 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 4,82 - 4,49 (m, 1H), 1,98 - 1,53 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,09 (dq, $J = 14,5, 7,5$ Hz, 1H), 0,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 478,1 (M+H⁺);
- 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 268). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,04 - 7,77 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 9,1, 5,0$ Hz, 1H), 6,80 - 6,57 (m, 3H), 6,29 (s, 2H), 4,65 (td, $J = 8,5, 7,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,04 - 1,53 (m, 2H), 1,27 (dd, $J = 14,5, 7,3$ Hz, 1H), 1,07 (tt, $J = 15,2, 7,7$ Hz, 1H), 0,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 469,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 269). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,17 - 7,98 (m, 2H), 7,90 - 7,57 (m, 2H), 6,82 - 6,53 (m, 2H), 6,51-6,16 (m, 3H), 5,19 - 4,79 (m, 1H), 1,38 - 1,11 (m, 1H), 0,45 - 0,16 (m, 3H), 0,13 (dd, $J = 5,2, 3,3$ Hz, 1H). ES/MS 467,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoroquinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 270). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,75 (s, 1H), 8,83 - 8,08 (m, 3H), 8,02 - 7,69 (m, 1H), 6,58 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 5,57 (d, $J = 59,5$ Hz, 2H), 5,02 - 4,65 (m, 1H), 1,40 - 1,13 (m, 3 H). ES/MS 530,0 (M+H⁺);
- 65

- 5 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 271). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,32 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,75 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 441,1 (M+H⁺);
- 10 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 272). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,48 (ddd, *J* = 8,5, 3,1, 0,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,08 (m, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 3,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 6,85 - 6,66 (m, 1H), 6,66 - 6,43 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 4,92 - 4,52 (m, 1H), 1,65 - 1,26 (m, 3H). ES/MS 432,1 (M+H⁺);
- 15 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo (Compuesto 273). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (s, 1H), 8,50 (ddd, *J* = 8,4, 2,9, 0,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,04 (m, 1H), 7,98 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,59 - 6,35 (m, 1H), 6,26 - 5,93 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 4,91 (dd, *J* = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 1,38 - 1,11 (m, 1H), 0,45 - 0,30 (m, 3H), 0,30 - 0,14 (m, 1H). ES/MS 467,1 (M+H⁺);
- 20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 274). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,16 (s, 1H), 8,11 (ddd, *J* = 8,0, 1,6, 0,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,66 (ddd, *J* = 8,1, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 8,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);
- 25 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (compuesto 275). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (s, 1H), 8,11 (ddd, *J* = 7,9, 1,6, 0,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,56 (ddd, *J* = 7,9, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 6,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);
- 30 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 280). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,86 - 7,68 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 1H), 6,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,96 (dd, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 1H), 0,34 - 0,13 (m, 4H). ES/MS 476,1 (M+H⁺);
- 35 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 281). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,70 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 2,2, 1,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,01 (dd, *J* = 7,7, 6,0 Hz, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 0,39 - 0,21 (m, 3H), 0,21 - 0,11 (m, 1H). ES/MS 467,1 (M+H⁺);
- 40 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 282). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 1H), 1,32 - 1,18 (m, 1H), 1,13 - 0,99 (m, 1H), 0,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 460,1 (M+H⁺);
- 45 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 283). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,31 (s, 2H), 4,74 (ddd, *J* = 9,5, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,70 (ddp, *J* = 13,6, 9,1, 4,6 Hz, 1H), 1,31 - 1,17 (m, 1H), 1,11 - 0,96 (m, 1H), 0,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ES/MS 451,2 (M+H⁺);
- 50 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina - 4(3H)-ona (Compuesto 284). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,2, 1,4 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);
- 55 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 285). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 4,96 - 4,79 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H) ES/MS 441,1 (M+H⁺);
- 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 286). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,84 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 4,89 - 4,77 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ES/MS 457,1 (M+H⁺);
- 65

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo. ES/MS 553,2 (M+H⁺);

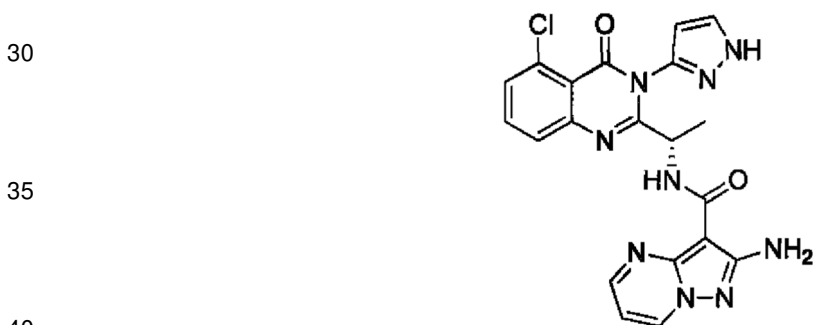
5 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-dia.mino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H) uno (Compuesto 287). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,29 (m, 6H), 7,27 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,17 (m, 1H), 0,49 - 0,30 (m, 3H), 0,21 - 0,11 (m, 1H). ES/MS 458,1 (M+H⁺);

10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 289). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,27 a 11,12 (m, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 1H), 6,26 a 6,9 (m, 1H), 1,45 - 1,25 (m, 3H). ES/MS 422,1 (M+H⁺);

15 (S)-5-cloro-3-(1H-pirrol-2-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 290). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (br s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,27 - 6,22 (m, 1H), 6,15 - 6,11 (m, 1H), 5,06 (br s, 1H), 1,45 (br s, 3H). ES/MS 424,1 (M+H⁺);

20 y (S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etilo)-3-(1H-pirrol-2-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 291). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (br s, 1H), 8,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 6,87 (td, *J* = 2,8, 1,7 Hz, 1H), 6,25 - 6,20 (m, 1H), 6,14 - 6,10 (m, 1H), 4,76 (br s, 1H), 1,45 (br s, 3H). ES/MS 407,1 (M+H⁺).

25 C. Preparación de un compuesto de Fórmula (I), donde X es CH, Y es N, Z es C y el punto de unión con la quinazolina, A es CO, n es 1, R¹ es Cl, m' es 0, R³ es metilo, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo:



Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una suspensión de (S)-*terc*-butilo (1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)carbamato (120 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (2,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró *al vacío*. Luego se añadió diclorometano (3,5 ml) y la solución resultante se transfirió a un matraz que contenía 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ácido carboxílico (60 mg, 0,34 mmol). Luego se añadieron diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,8 mmol) y HATU (176 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y una solución DMSO de la mezcla cruda se purificó luego por HPLC eluyendo con 5%-95% de agua/acetonitrilo (0,1% v/v de ácido trifluoroacético). Las fracciones apropiadas se agruparon y liofilizaron para proporcionar (S)-2-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 117). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,31 (br s, 1H), 8,92 (dd, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,74 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 450,1 (M+H⁺);

55 D. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (I) usando los métodos descritos en el Ejemplo 4C y el Esquema de reacción I (aquellos compuestos que no están incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

60 (S)-3-amino-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 118). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,75 (td, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ES/MS 459,0 (M+H⁺);

65 (S)-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 119). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (dd, *J* = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,86 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,0, 4,2 Hz, 1H), 5,06 (td, *J* = 7,9, 4,2 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m,

1H), 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 483,0 (M+H⁺);

5 (S)-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 120). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (dd, $J = 7,0, 1,7$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,86 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,0, 4,2$ Hz, 1H), 4,92 (td, $J = 8,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ES/MS 483,1 (M+H⁺);

10 (S)-3-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 121). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,79 - 4,68 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 411,1 (M+H⁺);

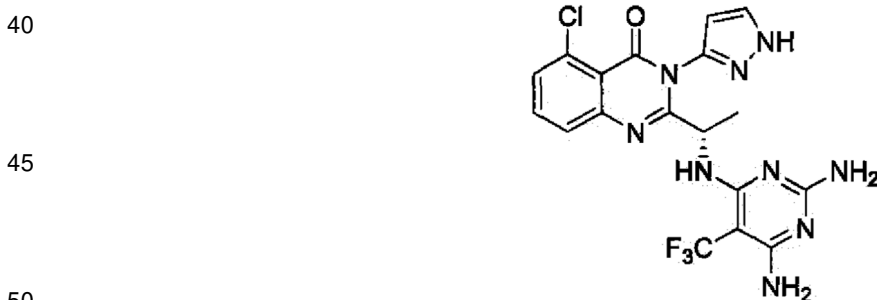
15 (S)-3-amino-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 122). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,85 (td, $J = 7,9, 4,5$ Hz, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 459,0 (M+H⁺);

20 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 276). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,49 (m, 2H), 7,07 (s, 3H), 6,43 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 7,5, 6,7$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H);

25 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 277). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,32 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 9,6, 8,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,47 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 4,75 - 4,57 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 3H); y

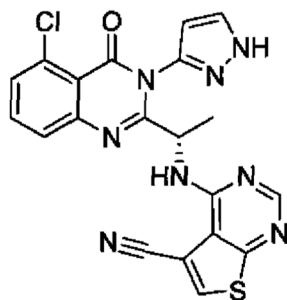
30 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 278). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,75 (dd, $J = 9,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,29 - 1,19 (m, 2H).

35 E. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) donde X es CH, Y es N, Z es C y el punto de unión con la quinazolinona, A es un enlace simple, n es 1, R¹ es cloro, m' es 0, R³ es CH₃, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es 2,6-diamino-5-trifluorometilpirimidin-4-ilo:



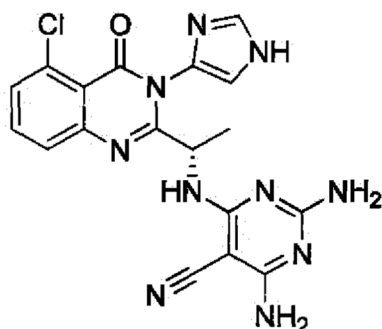
55 A una solución de (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diaminopiridin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (100 mg, 0,251 mmol) y Na₂SO₂CF₃ (118 mg, 0,754 mmol) en diclorometano (1,0 mL) y agua (0,4 mL) a 0°C se añadió hidróperóxido de terc-butilo (solución al 70% en agua, 0,17 ml, 1,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró y se concentró *al vacío*. Luego se purificó una solución DMSO de la mezcla cruda por HPLC eluyendo con 5% -95% de agua/acetónitrilo (0,1% v/v de ácido trifluoroacético). Las fracciones apropiadas se agruparon y se liofilizaron para proporcionar (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-(trifluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (Compuesto 201). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (td, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 2H), 6,51 (br s, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ES/MS 466,1 (M+H⁺);

65 F. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) donde X es CH, Y es N, Z es C y el punto de unión con la quinazolinona, A es un enlace simple, n es 1, R¹ es cloro, m' es 0, R³ es CH₃, R⁵ es hidrógeno, y R⁴ es 5-cianotieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo:



5
10
15
20
(S)-2-(1-((5-bromothieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona (55 mg, 0,11 mmol), cianuro de zinc (15 mg, 0,13 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol) se combinaron en NMP y se desgasificaron bajo argón. La solución resultante se calentó a 120°C en el microondas durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La solución de la mezcla cruda se purificó luego por HPLC eluyendo con 5%-95% de agua/acetonitrilo (0,1% v/v de ácido trifluoroacético). Las fracciones apropiadas se agruparon y se liofilizaron para proporcionar (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino) tieno[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 202). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,11 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H). ES/MS 449,1 (M+H⁺);

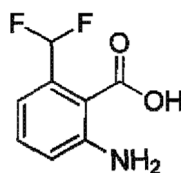
25 G. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) donde Y es CH, Z es N, X es C y el punto de unión con la quinazolinona, A es un enlace simple, n es 1, R¹ es cloro, m' es 0, R³ es CH₃, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es 2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo:



30
35
40
45
[0176] A una solución de (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (13 mg, 0,024 mmol) en DCM (1 ml) se agregaron varias gotas de TFA. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró *al vacío* y se purificó por LC preparativa para dar (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 288). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,62 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 423,1 (M+H⁺);

50 [0177] Ejemplo 5. Preparación de compuestos de Fórmula (B) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos incluidos en las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (B) donde n es 1 y R¹ es difluorometilo:



55
60 A una solución de ácido 2-metilo-6-nitrobenzoico (15 g, 82,8 mmol) en diclorometano (150 ml) y *tert*-butanol (150 ml) se le añadieron di-*tert*-butildicarbonato (36,1 g, 165,6 mmol) y DMAP (3,0 g, 24,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (750 ml) y se inactivó con IN HCl acuoso (750

ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (750 ml), salmuera (500 ml), y se secaron sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-metilo-6-nitrobenzoato de *terc*-butilo. A una solución de *terc*-butilo 2-metilo-6-nitrobenzoato (14,8 g, 62,4 mmol) en CCl₄ (230 ml) se añadieron NBS (12,2 g, 68,6 mmol) y peróxido de benzoilo (1,51 g, 6,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 20 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30%) para proporcionar *terc*-butilo 2-(bromometilo)-6-nitrobenzoato de etilo. A una solución de 2-(bromometilo)-6-nitrobenzoato de *terc*-butilo (14,2 g, 44,9 mmol) en acetonitrilo (300 ml) a 0°C se añadió óxido de *N*-metilmorfolina (6,3 g, 53,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexanos (5-40%) para proporcionar *terc*-butilo 2-formilo-6-nitrobenzoato de metilo. A una solución de *terc*-butilo 2-formilo-6-nitrobenzoato (3,8 g, 15,1 mmol) en DCM (75 ml) a 0°C se añadió DAST (4,0 ml, 30,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se inactivó con agua, las fases se separaron y las fases acuosas se extrajeron con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró, se concentró en *vacío*, y se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30%) para proporcionar *terc*-butilo 2-(difluorometilo)-6-nitrobenzoato de etilo. A una solución de *terc*-butilo 2-(difluorometilo)-6-nitrobenzoato (3,6 g, 13,2 mmol) en DCM (65 ml) se le añadió TFA (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-(difluorometilo)-6-ácido nitrobenzoico. A una solución de 2-(difluorometilo)-6-ácido nitrobenzoico (2,8 g, 13,2 mmol) en acetato de etilo (65 ml) se añadió Pd/C al 10% (1,4 g). La mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla fue se filtró sobre Celite® y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-amino-6-(difluorometilo)ácido benzoico.

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (B) usando los métodos descritos en el Ejemplo 5A:

2-amino-3-(difluorometilo)ácido benzoico; y
 ácido 2-amino-3-(difluorometilo)-5-fluorobenzoico.

Ejemplos biológicos

[0178] Los compuestos de Fórmula (I) se caracterizan por su actividad enzimática contra las isoformas de PI3K. Las actividades se midieron usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). TR-FRET monitorizó la formación de la molécula de trifosfato de 3,4,5-inositol que compitió con PIP3 marcado con fluorescencia para unirse a la proteína del dominio de homología de pleckstrina GRP-1. Un aumento en el producto de fosfato de fosfatidilinositida 3 dio como resultado una disminución en la señal TR-FRET a medida que el fluoróforo marcado se desplazó del sitio de unión a la proteína GRP-1.

[0179] Las isoformas de PI3K de clase I se expresaron y purificaron como proteínas recombinantes heterodiméricas. Todos los reactivos de ensayo y tampones para el ensayo TR-FRET se compraron de Millipore. Las isoformas de PI3K se analizaron en condiciones de velocidad inicial en presencia de Hepes 25 mM (pH 7,4) y 2 X km de ATP (75-500 μM), PIP2 2 μM, glicerol al 5%, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, 0,05% (v/v) Chaps, 1 mM de ditiotretol y 1% (v/v) DMSO a las siguientes concentraciones para cada isoforma: PI3K α , PI3K β y PI3K δ entre 25 y 50 pM, y PI3K γ en 2 nM. Los compuestos de la Tabla 1 y el Compuesto X ((S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenilo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo) se añadieron a la solución de ensayo y se incubaron durante 30 minutos a 25°C. Las reacciones se terminaron con una concentración final de EDTA 10 mM, PIP3 marcado con 10 nM y proteína detectora GRP-1 marcada con Europio 35 nM antes de leer TR-FRET en un lector de placas Envision (Ej: 340 nm; Em: 615/665 nm; 100 μs de retraso y 500 μs de ventana de lectura).

[0180] Los resultados se normalizaron basándose en controles positivos (1 μM de wortmanina) y negativos (DMSO), y los valores de Cl₅₀ para PI3K α , β , δ y γ se calcularon a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro del triple de la media informada.

[0181] La Tabla 2 resume los valores de Cl₅₀ (nM) para las isoformas de PI3K β , δ y γ . Los resultados indican que ciertos compuestos de Fórmula (I) inhiben tanto PI3K δ como PI3K β . Además, el Compuesto X exhibió PI3K δ Cl₅₀ de 0,2 nM, PI3K β Cl₅₀ de 11 nM, PI3K γ Cl₅₀ de 7 nM. La relación PI3K γ /PI3K β para el Compuesto X es 0,6. Los resultados indican que ciertos compuestos tienen una mayor selectividad para PI3K β sobre PI3K γ en comparación con el compuesto X. Los compuestos de la Tabla 1a se analizaron usando el mismo ensayo, y los resultados se resumen en la Tabla 2a.

ES 2 763 104 T3

Tabla 2. Los valores de Cl_{50} (nM) para las isoformas de PI3K β , δ y γ .

Compuesto	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
1	1	0,6	330
2	14	3	990
3	55	2	3000
4	84	7	> 10000
5	340	28	> 10000
6	730	150	> 10000
7	200	43	> 10000
8	41	11	> 10000
9	940	140	> 10000
10	71	28	> 10000
11	120	44	> 10000
12	220	51	> 10000
13	140	39	> 10000
14	350	51	7600
15	1	0,4	43
16	0,8	0,2	51
17	2	0,6	67
18	2	0,5	190
19	32	6	1700
20	15	5	5900
21	9	2	230
22	2	0,6	990
23	150	9	740
24	22	4	780
25	5	1	130
26	3	0,6	1300
27	2	0,7	71
28	2	0,8	270
29	3	6,6	440
30	2	3	1300
31	1	1	160
32	1	1	600
33	84	22	2000
34	7	8	6100
35	21	10	1400
36	2	5	4100
37	1	0,6	5100
38	9	4	1100
39	170	22	4700
40	280	38	8700
41	88	13	1600
42	77	10	460
43	39	9	> 10000
44	84	10	> 10000
45	15	4	> 10000
46	18	4	> 10000
47	11	11	2400
48	9	8	> 10000
49	150	9	3500
50	47	7	1800
51	9	2	> 10000
52	70	6	> 10000

ES 2 763 104 T3

(Continuación)

	Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
5	53	76	13	> 10000
	54	240	18	> 10000
	55	570	65	> 10000
	56	1300	88	> 10000
	57	380	29	> 10000
10	58	320	14	5900
	59	97	3	> 10000
	60	43	2	> 10000
	61	20	3	8100
15	62	120	9	> 10000
	63	5	6	1300
	64	2	2	1200
	65	18	9	4200
	66	150	36	> 10000
20	67	3	3	2800
	68	44	20	> 10000
	69	13	6 6	> 10000
	70	30	14	> 10000
	71	38	13	> 10000
25	72	4 4	0,5	4000
	73	95	18	> 10000
	74	20	5	> 10000
	75	1	3	5100
30	76	0,6	2	6300
	77	140	5	1700
	78	190	53	> 10000
	79	650	340	9000
	80	22	35	> 10000
35	81	12	16	> 10000
	82	4700	4100	> 10000
	83	13	1	240
	84	8	0,4	93
40	85	170	4	9000
	86	340	19	> 10000
	87	70	0,4	8200
	88	4200	2700	> 10000
	89	3100	1900	> 10000
45	90	1800	830	> 10000
	91	3600	2400	> 10000
	92	10	6	3800
	93	16	9	3800

50

55

60

65

(Continuación)

	Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
5	94	100	8	1500
	95	1700	300	> 10000
	96	22	12	> 10000
	97	17	16	3700
	98	0,3	0,6	110
10	99	0,8	1	93
	100	22	4	280
	101	1	0,5	960
	102	82	29	2500
15	103	620	100	8700
	104	61	2	500
	105	5	3	680
	106	4	2	210
	107	49	11	2400
20	108	5	1	150
	109	25	9	4900
	110	4	1	410
	111	42	10	> 10000
	112	17	4	2200
25	113	2	1	980
	114	110	23	> 10000
	115	2	1	560
	116	210	44	> 10000
30	117	37	110	160
	118	510	260	> 10000
	119	360	170	7200
	120	530	720	> 10000
	121	79	20	890
35	122	640	200	> 10000
	123	10	5 5	> 10000
	124	14	12	6700
	125	0,7	0,6	630
40	126	5	3	2800

Tabla 2a. Los valores de CI_{50} (nM) para las isoformas de PI3K β , δ y γ .

	Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
45	127	49	21	> 10000
	128	2	2	2000
	129	270	86	> 10000
	130	4	4	7800
50	131	2	4	2000
	132	75	42	> 10000
	133	2	3	474
	134	37	24	9300
	135	2	1	340
55	136	9	11	5500
	137	4	9	> 10000
	138	46	140	9300
	139	33	21	> 10000
	140	2	5	6080
60	141	130	110	> 10000
	142	35	47	> 10000
	143	2	3	7500
	144	130	190	> 10000
	145	28	46	> 10000

ES 2 763 104 T3

(Continuación)

	Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
5	146	94	25	10000
	147	14	15	> 10000
	148	52	44	> 10000
	149	93	210	> 10000
	150	6	2	3000
10	151	35	21	> 10000
	152	20	13	> 10000
	153	34	12	> 10000
	154	100	13	3300
15	155	43	10	500
	156	26	9	> 10000
	157	15	2	1200
	158	83	10	5200
	159	22	3	1600
20	160	60	20	> 10000
	161	17	3	4400
	162	37	5	6100
	163	1600	320	> 10000
	164	3	0,6	4300
25	165	6	1	4200
	166	16	8	680
	167	110	18	> 10000
	168	670	310	> 10000
30	169	1	0,6	260
	170	3	1	436
	171	9	13	1100
	172	4	7	3500
	173	3	3	1300
35	174	240	250	> 10000
	175	19	13	> 10000
	176	26	18	2000
	177	29	26	2300
	178	34	23	2240
40	179	78	27	950
	180	16	13	7800
	181	65	77	> 10000
	182	18	8	7300
45	183	25	9	840
	184	8	9	1500
	185	6	4	1300
	186	29	9	4300
	187	15	6	2300
50	188	9	4	4000
	189	2000	130	> 10000
	190	31	8	9900
	191	110	51	> 10000
	192	62	21	4700
55	193	120	26	8000
	194	23	20	2200
	195	42	24	3800
	196	19	19	6900
	197	700	540	> 10000
60	198	580	830	> 10000
	199	7	16	5400
	200	280	160	> 10000
	201	3	3	1000
65	202	62	0,5	14

ES 2 763 104 T3

(Continuación)

	Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
5	203	37	5	> 10000
	204	3200	310	> 10000
	205	2	0,7	320
	206	3	2	120
	207	4	2	640
10	208	8	6	4400
	209	83	16	1800
	210	37	19	6600
	211	0,6	0,3	82
15	212	1	0,7	34
	213	36	5	520
	214	2	0,6	240
	215	10	6	2700
	216	3	0,4	40
20	217	0,6	0,2	83
	218	210	20	> 10000
	219	6	1	420
	220	42	7	2200
25	221	1100	180	> 10000
	222	0,6	0,2	360
	223	3	3	9400
	224	5	2	2100
	225	537	300	> 10000
30	226	628	270	> 10000
	227	9	8	5000
	228	1	0,6	870
	229	85	49	5000
	230	7	6	1800
35	231	13	12	6100
	232	260	190	> 10000
	233	> 10000	10000	> 10000
	234	> 10000	7600	> 10000
	235	11	12	9600
40	236	120	120	> 10000
	237	2	2	1400
	238	21	15	> 10000
	239	3	4 4	2700
45	240	99	42	> 10000
	241	93	7	> 10000

50

55

60

65

ES 2 763 104 T3

(Continuación)

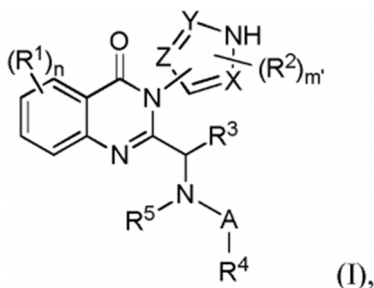
	Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
5	242	1600	220	> 10000
	243	200	34	3100
	244	31	8	960
	245	4	6	370
	246	320	36	> 10000
10	247	70	4	730
	248	650	45	8600
	249	3	1	160
	250	160	23	2020
	251	10	2	770
15	252	920	75	> 10000
	253	4	1	320
	254	2	2	1400
	255	150	30	> 10000
20	256	28	15	> 10000
	257	5000	1500	> 10000
	258	7	3	3900
	259	21	6	3500
	260	2	0,7	220
25	261	49	12	5200
	262	5	1	405
	263	190	20	1200
	264	8	2	71
	265	180	31	3100
30	266	4	1	84
	267	120	27	> 10000
	268	5	2	900
	269	0,9	1	170
35	270	2300	26	> 10000
	271	28	18	> 10000
	272	1	0,9	2700
	273	18	21	> 10000
	274	2	3	760
40	275	46	40	> 10000
	276	20	36	280
	277	43	50	390
	278	83	53	590
	279	1	0,2	710
45	280	370	48	> 10000
	281	2	1	620
	282	120	26	5700
	283	3	2	740
50	284	340	20	> 10000
	285	4	1	330
	286	0,8	0,3	230
	287	53	8	3000
	288	2	0,7	190
55	289	5	0,2	12
	290	69	0,5	72
	291	140	1	170

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



en donde:

X, Y y Z se seleccionan independientemente de C(R') y N, en donde al menos uno de X, Y y Z es C(R');

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

m' es 0 o 1;

A es un enlace simple o C(O);

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, haloC₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido y C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene al menos dos heteroátomos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, y C₂₋₆ alquinilo opcionalmente sustituido; y

R⁵ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

A es un enlace único o C(O);

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y -SO₂C₁₋₄ alquilo;

cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

R³ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, o C₆₋₁₀ arilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o C₁₋₄ alcoxi, en donde el C₁₋₄ alcoxi está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ alquilo, en donde el C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, donde cada uno de los C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ restos heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo y C₁₋₆ haloalquilo;

y
R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; o R⁵ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, en donde

(i) cada R¹ se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, ciano, metilsulfonilo y etilsulfonilo; y/o

(ii) cada R² se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, metoxipropilo, etoxipropilo, metoxipropilo, metoxipropilo, metoxietilpropilo, metoxipropilo, metoxietilpropilo, metoxipropilo, etoxipropilo, metoxipropilo, metoxipropilo, metoxipropilo, etoxipropilo, etoxipropilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, en donde

- (i) R³ se selecciona de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, benciloximetilo, benciloxietilo, benciloxipropilo, -CH₂OH, -C₂H₄OH, y -C₃H₆OH; y/o
 (ii) R⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo; o
 (iii) R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, en donde

- (i) R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, -NH₂, C₁₋₄ alquilo y C₂₋₄ alquinilo, en donde el C₂₋₄ el resto alquinilo está sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, cada uno de los restos C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo y C₁₋₄ haloalquilo;
 (ii) R⁴ es un heteroarilo bicíclico que tiene al menos un anillo aromático, al menos dos átomos de nitrógeno y al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, -NH₂ y C₁₋₄ alquilo; o
 (iii) R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, en donde cada grupo está seleccionado independientemente de uno o dos grupos, uno de los cuales está constituido de bromo, cloro, flúor, yodo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo y C₂₋₄ alquinilo, en donde el resto C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ arilo o C₃₋₈ heteroarilo, donde cada uno de los C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₈ restos heteroarilo está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado de fluoro, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, y trifluoroetilo.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(5-isobutilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(5-ciclopropilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-

- 5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
 (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
 (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-
 carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-
 ilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-
 ilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-
 6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-
 6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
 (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
 (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-8-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5,8-dicloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(ciclopropilo(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (R)-2-(2-(benciloxi)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (R)-2-(2-(benciloxi)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-(3-metoxipropilo)-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (R)-5-cloro-2-(2-hidroxi-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (R)-5-cloro-2-(2-hidroxi-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2-fluoro-9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2-fluoro-9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;

- (S)-2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)propilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-cloro-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
 (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((6-amino-5-((5-fluoropiridin-2-ilo)etinilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-5,8-dicloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5,8-dicloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-(metilsulfonilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloro-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((6-cloro-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((6-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((6-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

- ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2-amino-6-cloro-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-bromo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-bromo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propilo)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(fenilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(fenilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)(fenilo)metilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(fenilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)(fenilo)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(fenilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
 (S)-3-amino-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
 (S)-3-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-3-amino-N-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(ciclobutilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-

- 4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
 (ciclobutilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-8-cloro-2-(ciclobutilo ((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-
 5 ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)
 (ciclobutilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclobutilo (5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 10 (S)-2-(ciclobutilo ((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-
 ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-
 15 (trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-8-(trifluorometilo)quinazolina-
 20 4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-
 5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(7-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-
 25 5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(8-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-(difluorometilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-
 ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 30 (S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-
 dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-
 2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-(difluorometilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-
 35 3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-((ciclopropilo(8-(difluorometilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-
 ilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)-2-metilpropilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 40 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-
 ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (R)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)-2-hidroxietilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-
 45 ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 50 (S)-5-cloro-3-(5-cloro-1H-pirazol-3-ilo)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(5-fluoro-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 55 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 60 (R)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-
 4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-
 ona;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-
 65 ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diaminopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-((6-amino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
(S)-2-(((6-amino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
5 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-5-cloro-2-(1-(isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(trifluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
15 (S)-2-amino-4-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
20 (R)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
(R)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
25 (S)-2-amino-4-((ciclopropilo(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-5-(trifluorometilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
30 (S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(R)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
35 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
40 (S)-2-amino-4-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
45 (S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((1-(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
50 (S)-2-amino-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)pirrolidina-1-ilo)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
55 (S)-2-amino-4-((1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-(difluorometilo)-6-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-(((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
60 (S)-2-amino-4-((ciclopropilo(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-((ciclopropilo(6,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-amino-4-(((8-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
65 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo))-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-2-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;

- (S)-4-amino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-2-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-3-(5-amino-1H-pirazol-3-ilo)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 5 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-(trifluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 10 (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino) tieno[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 20 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 25 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-5-(trifluorometilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 30 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropilo(5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 35 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 40 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 45 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-5-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-5-metilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
 55 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-cloro-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 60 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-6-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-(difluorometilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 65 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-cloro-5-(difluorometilo)-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

- (S)-2,4-diamino-6-((1-(7,8-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 5 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,7-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2-amino-5-cloro-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7,8-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,7-difluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,7-difluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-7-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 20 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-7-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-7-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 25 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 2-((1S)-((6-amino-3-bromo-3aH-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)amino)(ciclopropilo)metilo)-5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 30 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-cloro-6-(((5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 35 (S)-2-amino-4-((5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-ciclopropilo-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 40 (S)-2-((2-amino-6-cloro-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)(ciclopropilo)metilo)-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 45 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 55 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 60 (S)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
- 65 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

- ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 5 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-6-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 10 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-3-ilo)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoroquinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 15 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 (S)-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-3-(1H-pirazol-3-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida;
 25 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 30 (S)-8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-(((8-cloro-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 35 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)butilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 45 (S)-5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-3-(1H-imidazol-4-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(1H-imidazol-4-ilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilo)-3,4-dihidroquinazolina-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 50 y (S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etilo)-3-(1H-pirrol-2-ilo)quinazolina-4(3H)-ona;

o una sal o atropisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **7.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un atropisómero.

60 **8.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 **9.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un ser humano que lo necesite, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer, neoplasias hematológicas, leucemias, linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas, tumor sólido, inflamación, fibrosis,

trastornos autoinmunes, afecciones alérgicas, hipersensibilidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes.

5 **10.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad o afección se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes, rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales, cáncer de hueso y sarcoma de tejidos blandos.

15 **11.** El compuesto para usar según la reivindicación 9, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de seno.

20 **12.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, para usar en un método para inhibir la actividad de un polipéptido de 3-quinasa fosfatidilinositol.

25 **13.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, ester eoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para usar en un método para inhibir reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de células cancerosas.

30 **14.** Un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, y una etiqueta y/o instrucciones de uso.

35 **15.** Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en terapia.

40

45

50

55

60

65

70