

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 103**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015 PCT/US2015/035147**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191745**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015 E 15734488 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3154969**

54 Título: **Inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa**

30 Prioridad:

13.06.2014 US 201462011977 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:

DU, ZHIMIN;
EVARTS, JERRY;
KAPLAN, JOSHUA;
KIM, MUSONG;
NADUTHAMBI, DEVAN;
PATEL, LEENA;
PERREAULT, STEPHANE;
PHILLIPS, BARTON, W.;
PHILLIPS, GARY;
STEVENS, KIRK, L.;
TREIBERG, JENNIFER;
VAN VELDHUIZEN, JOSHUA;
WATKINS, WILLIAM, J. y
YEUNG, SUET, CHUNG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 763 103 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

Inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa

5 **[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

ANTECEDENTES

10 **[0002]** La señalización celular a través de fosfoinosítidos 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).

15 **[0003]** Tres clases de la PI-3-quinasa (PI3K) están propuestas en base a las especificidades de sustrato. Fosfatilato de fosfolilato de clase I PI3Ks (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, el PI3K de Clase II fosforilato PI y el fosfatidilinositol-4-fosfato, y el PI3K de Clase III fosforilato PI.

20 **[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 , y δ (es decir, p110 α , p110 β y p110 δ , respectivamente) interactúan, individualmente, con la misma subunidad reguladora p85, mientras que la subunidad catalítica de PI3K γ (p110 γ) interactúa con una subunidad reguladora distinta p101.

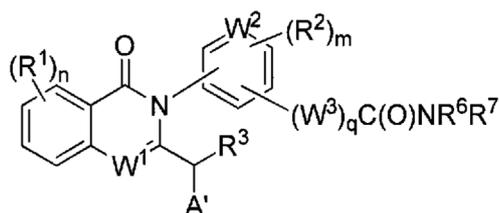
30 **[0005]** Los estudios también han demostrado que cada isoforma PI3K tiene un patrón de expresión distinto. Por ejemplo, *PIK3CA* que codifica PI3K α con frecuencia está mutado en cánceres humanos (Engelman, Nat. Rev. Cancer, 9: 550-562, 2009). Además, PI3K δ generalmente se expresa en células hematopoyéticas. 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 los trastornos (patentes de EE.UU. Números 6,800,620; 8,435,988; 8,673,906; publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos número US 2013/0274253).

35 **[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.

SUMARIO

45 **[0007]** 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 presente solicitud proporciona además compuestos para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K. Además, la presente solicitud 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.

50 **[0008]** En un primer aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (J):



(J)

en donde:

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

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

q es 0 o 1;

W^1 es N y W^2 es C(R^w);

W^3 es CH_2 o NH;

R^w es hidrógeno, halo, o alquilo opcionalmente sustituido;

A' es NR^5R^4 , OR^4 o $NR^5C(O)R^4$;

cada R^1 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R^4 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, $-NH_2$, y alquino;

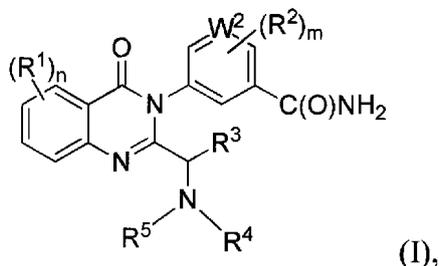
R^5 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forma opcionalmente un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^7 es hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

[0009] La presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I):



en donde:

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

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

W^2 es C(R^w);

R^w es hidrógeno, halo, o alquilo;

cada R^1 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R^4 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquino, haloalquilo, y $-NH_2$; y

R^5 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0010] La presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, en donde

(i) n es 0, 1, 2, o 3;

m es 0, 1 o 2;

W^2 es $C(R^w)$;

R^w es hidrógeno, halo, o C_{1-6} alquilo;

cada R^1 es independientemente halo, ciano, opcionalmente sustituido C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo o C_{1-6} alquilsulfonilo;

cada R^2 es independientemente halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} arilo opcionalmente sustituido;

R^4 es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros que son independientemente halo, ciano, $-NH_2$, C_{1-6} haloalquilo, u C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros; y/o

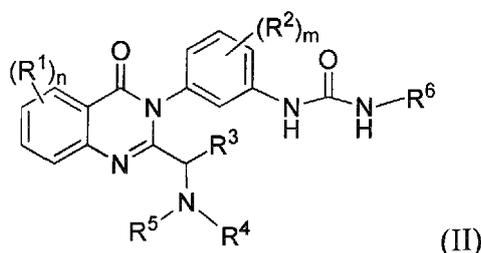
(ii) cada R^1 es cloro, bromo, fluoro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, o ciano; y/o

(iii) cada R^2 es cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, propilo, metoxipropilo, metoxietilo, etoxipropilo, o etoxietilo; y/o

(iv) R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o fenilo; y/o R^5 es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo de pirrolidinilo; y/o

(v) R^4 es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos átomos de nitrógeno, en donde R^4 está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros que son independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo, trifluorometilo, o $-NH_2$; preferiblemente R^4 es pirimidinilo sustituido con dos o tres miembros que son independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo o $-NH_2$.

[0011] La presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (II):



en donde:

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

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

cada R^1 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R^4 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros que son independientemente halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, $-NH_2$, haloalquilo opcionalmente sustituido, o alquinilo;

R^5 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

R^6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

[0012] La presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (II), en donde

(i) n es 0, 1, 2 o 3;
m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alqueno opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

cada R² es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, u C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

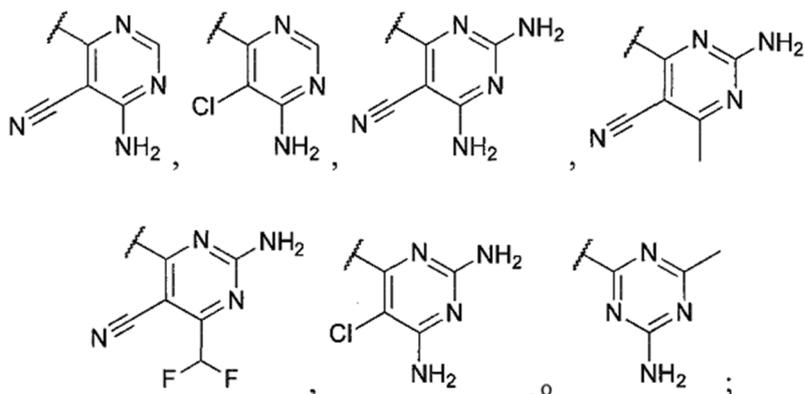
R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 miembros que son independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, o -NH₂;

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 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son cada uno independientemente halo, hidroxilo, sulfonilo o C₁₋₄ alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido;
y/o

(ii) R⁶ es hidrógeno; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi, amino o C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ haloalquilo; C₁₋₆ alquilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; ciclobutilsulfonilo; ciclopentilsulfonilo; ciclohexilsulfonilo; fenilsulfonilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₆ alquilo, amino o ciano; ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente carboxi, halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₃, o C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, carboxi, halo o ciano; piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; isoxazolilo opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; o tetrazolilo; preferiblemente R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, (1,3-dioxolan-2-il) metilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-hidroxi-2-metilpropano-2-ilo, 2-carboxipropano-2-ilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-2-metilbutan-2-ilo, metoxi, SO₂CH₃, ciclopentilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, 4-fluorofenilsulfonilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 1-(trifluorometilo)ciclopropilo, piridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-3-ilo, tetrazolilo, 3-(trifluorometilo)isoxazol-5-ilo, 5-(trifluorometilo)isoxazol-3-ilo, fenilo, 2-carboxifenilo, 2-sulfinofenilo, 2-(2-carboxietoxi)fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 2-(2-hidroxietoxi)fenilo, 2-(metilsulfonilo)fenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo o 2-metoxifenilo; y/o

(iii) R⁴ es pirimidinilo o triazinilo, en donde el pirimidinilo y triazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 miembros que son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o -NH₂; preferiblemente R⁴ es

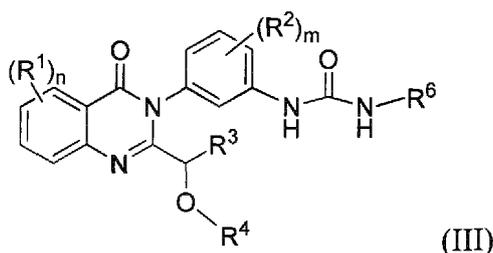


y/o

(iv) R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o metilo sustituido con fenilmetoxi o metoxi; y/o R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco miembros que opcionalmente tiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde el anillo heterocíclico de cinco miembros está opcionalmente sustituido con metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, halo o metilsulfonilamino; preferiblemente el anillo heterocíclico R³-R⁵ es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, o yodo; y/o
 (v) cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alquenilo; y/o
 (vi) cada R² es independientemente halo o C₁₋₄ alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0013] La presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (III):



en donde:

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

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

cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R² es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

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

R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos que son independientemente halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, o -NH₂; y

R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

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

(i) n es 0, 1, 2, o 3;

m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquenilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido; cada R² es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, u C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, o -NH₂; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilsulfonilo opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos; y/o

(ii) cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alquenilo, preferiblemente halo; y/o

(iii) cada R² es independientemente halo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ alquilo, preferiblemente halo o C₁₋₄ alquilo; y/o

(iv) R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o metilo sustituido con fenilmetoxi o metoxi; y/o

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

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

5 R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

10 **[0016]** En algunas realizaciones, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto tiene la estructura de Fórmula (I), en donde:

n es 1, 2, o 3;

m es 0, 1 o 2;

15 W² es C(R^w);

R^w es hidrógeno, halo, o C₁₋₆ alquilo;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido y C₁₋₆ alquilsulfonilo;

20 cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido y C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

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

25 R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂ y C₁₋₆ alquilo 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,

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0017] En otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto tiene la estructura de Fórmula (I), en donde cada R¹ se selecciona de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, propilo, y ciano. En algunas otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto tiene la estructura de Fórmula (I), en donde cada R² se selecciona de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxipropilo, metoxietilo, etoxipropilo, y etoxietilo. En ciertas otras realizaciones, el compuesto según el primer aspecto tiene la estructura de Fórmula (I), en donde R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo y fenilo. En una realización adicional del primer aspecto, R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo. En algunas realizaciones adicionales del primer aspecto, R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo. En realizaciones adicionales del primer aspecto, 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 de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y -NH₂. En algunas realizaciones adicionales del primer aspecto, R⁴ es pirimidinilo sustituido con dos o tres miembros seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y -NH₂.

45 **[0018]** En ciertas realizaciones, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto, por ejemplo, el inhibidor de PI3K, se selecciona de entre los compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos. En realizaciones adicionales, el compuesto según el primer aspecto es un enantiómero (S). En otras realizaciones, el compuesto según el primer aspecto es un enantiómero (R). En otras realizaciones adicionales, el compuesto según el primer aspecto es un atropisómero.

50 **[0019]** En un segundo aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden seleccionarse de portadores, adyuvantes y excipientes.

55 **[0020]** La presente solicitud proporciona además una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden seleccionarse de portadores, adyuvantes y excipientes.

60 **[0021]** En un tercer aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un humano en necesidad de los mismos, en donde la enfermedad o afección es (A) 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 o enfermedades autoinmunes; o (B) 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 (incluida la diabetes tipo I), 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, 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), hueso cáncer o sarcoma de tejido blando, en donde el tumor sólido es preferiblemente 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.

15 **[0022]** En un cuarto aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos, para usar en la inhibición de la actividad de un polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa.

20 **[0023]** En el cuarto aspecto, la presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos, para usar en la inhibición de la actividad de un polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa.

25 **[0024]** En un quinto aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en la inhibición de las reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o una proliferación de células de cáncer.

30 **[0025]** En el quinto aspecto, la presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos, para uso en la inhibición de reacciones inmunes excesivas o destructivas o crecimiento o una proliferación de células cancerosas.

35 **[0026]** En un sexto aspecto, la presente solicitud proporciona un kit que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos y una etiqueta y/o instrucciones para su uso. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección puede estar asociada o mediada por la actividad de PI3K.

40 **[0027]** En el sexto aspecto, la presente solicitud proporciona además un kit que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos y una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto. En algunas realizaciones, la etiqueta y/o las instrucciones de uso es/son una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un ser humano que lo necesita, en donde la enfermedad, trastorno o afección puede estar asociada o mediada por la actividad de PI3K.

45 **[0028]** En un séptimo aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos, para uso en terapia.

50 **[0029]** Además se describe un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un ser humano que lo necesita mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos. Además se proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por las isoformas de PI3K. La aplicación también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con el primer 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.

60 **[0030]** Se describe además un método para tratar una enfermedad, trastorno, o afección en un humano en necesidad del mismo mediante la administración al humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos. Además, se proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I) para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K. La aplicación también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K. En ciertas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección está asociada o mediada por PI3K. En algunas

65

realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno inflamatorio. En otras realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer.

5 **[0031]** La presente solicitud también proporciona artículos de fabricación que incluyen un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos, y un recipiente. En una realización, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

10 **[0032]** También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tiene la estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos, y un recipiente. En una realización, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 **[0033]** 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.

20 **[0034]** Como se usa en este documento, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinados generalmente a tener los significados como conjunto a continuación, excepto en la medida que el contexto en donde se utilizan indique lo contrario.

25 **[0035]** Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ 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.

30 **[0036]** 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.

35 **[0037]** 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 "a" y "the" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, 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.

40 **[0038]** "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado. Como se usa en este documento, el alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁₋₂₀ alquilo), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), 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 t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo.

45 **[0039]** "Alqueno" 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 alqueno), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alqueno), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alqueno), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alqueno). Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

50 **[0040]** "Alquino" 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 alquino), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alquino), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alquino), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquino). El término "alquino" también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

55 **[0041]** "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.

60 **[0042]** "Acilo" se refiere a un grupo "-C(=O)R" en 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 benzoilo.

[0043] "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido", que se refiere al grupo $-C(=O)NR^yR^z$ y un grupo "N-amido" que se refiere al grupo $-NR^y$ 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.

[0044] "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.

[0045] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos), incluidos los sistemas fusionados. Como se usa en el presente documento, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C_{6-20} arilo), de 6 a 12 átomos en el anillo de carbono (es decir, C_{6-12} arilo), o de 6 a 10 átomos en el anillo de carbono (es decir, C_{6-10} arilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Arilo, 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.

[0046] "Carbamoilo" se refiere al grupo $-OC(O)NR^yR^z$ donde R^y y R^z se definen como en "amino" anterior.

[0047] "Carbonilo" se refiere al grupo divalente $-C(O)-$ que es equivalente a $-C(=O)-$.

[0048] "Carboxilo" o "carboxi" se refiere a $-COOH$ o sales del mismo.

[0049] El "éster carboxílico" o el "éster carboxílico" se refiere al grupo $-C(O)OR$, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R es alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0050] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo $-CN$.

[0051] "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 cicloalqueno (es decir, el grupo cicloalquilo que tiene al menos un alqueno). Como se utiliza aquí, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de anillo de carbono (es decir, C_{3-20} cicloalquilo), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C_{3-12} cicloalquilo), 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, C_{3-10} cicloalquilo), 3 a 8 de carbono del anillo átomos (es decir, C_{3-8} cicloalquilo), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, C_{3-6} cicloalquilo). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0052] "Halógeno" o "halo" incluye fluoro, 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 grupos ("di") o tres ("tri") halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo ($-CHF_2$), trifluorometilo ($-CF_3$), difluoroetilo ($-CH_2CHF_2$) y trifluoroetilo ($-CH_2CF_3$).

[0053] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) 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 $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$, y $-CH_2NRCH_3$, 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.

[0054] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un único anillo, múltiples anillos, o múltiples anillos condensados, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el heteroarilo incluye 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C_{1-20} heteroarilo), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C_{3-12} heteroarilo), o 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, C_{3-8} 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.

[0055] "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 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₂₀ heterocicloalquilo), 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₁₂ heterocicloalquilo), de 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo), 2 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₈ heterocicloalquilo), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ heterocicloalquilo), 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (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 seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. La definición anterior también abarca "anillo heterocíclico".

[0056] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

[0057] "Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

[0058] "Oxo" se refiere al grupo (=O) o (O).

[0059] "Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

[0060] 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 mencionan aquí 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.

[0061] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significa que pueden o el evento o circunstancia descrito posteriormente no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace. 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.

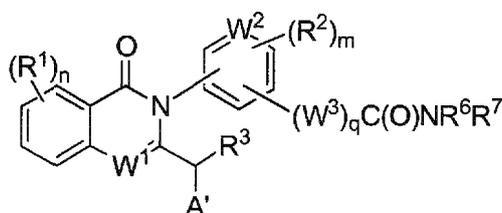
[0062] El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamilo, 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. Los polímeros o estructuras indefinidas similares llegaron definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos hasta el *infinito* (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido a sí mismo con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente por un grupo heteroalquilo sustituido, *etc.*) no están destinados a ser incluidos en el presente 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 (arilo sustituido)). De forma similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos de flúor o 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. Uno o más sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2, o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

[0063] En algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, alcoxi, arilalcoxi, y carboxilo; el término "alcoxi sustituido" se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes que incluyen arilo, carboxilo e hidroxilo; el término "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino que tiene uno o más sustituyentes que incluyen heterocicloalquilo y heteroarilo; el término "heterocicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano, halo; "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano y carboxilo, sulfonilo y heterocicloalquilo; el término "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo y halo; y "sulfonilo sustituido" se refiere al grupo -SO₂R, donde R está sustituido con uno o más moléculas de halógeno. 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,

el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

Compuestos inhibidores de PI3K

[0064] La presente solicitud proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de isoformas de PI3K. En un aspecto, la presente solicitud proporciona inhibidores de PI3K que son compuestos de acuerdo con el primer aspecto que tienen la estructura de Fórmula (J):



(J)

en donde:

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

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

q es 0 o 1;

W¹ es N y W² es C(R^w);

W³ es CH₂ o NH;

R^w es hidrógeno, halo, o alquilo opcionalmente sustituido;

A' es NR⁵R⁴, OR⁴ o NR⁵C(O)R⁴;

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

R² se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

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

R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente del documento halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, -NH₂ y alquino;

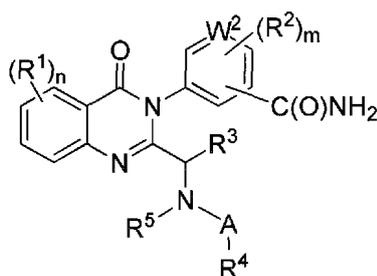
R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido;

R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R⁷ es hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

[0065] La presente solicitud proporciona además inhibidores de PI3K que son compuestos de Fórmula (Ja) que tienen la estructura de Fórmula (Ja):



(Ja),

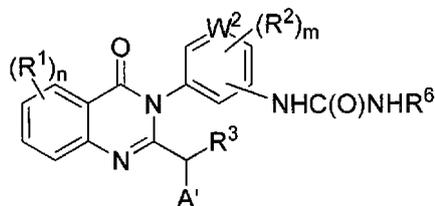
en donde n, m, W², R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en el presente documento;

A es un enlace sencillo o C (O),

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

5 **[0066]** La presente solicitud proporciona además inhibidores de PI3K que son compuestos de Fórmula (J) que tiene la estructura de Fórmula (Jb):

10



15

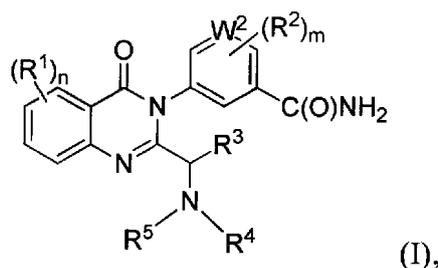
(Jb),

20 en donde n, m, W², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se describen en el presente documento; A' es NR⁵R⁴ u OR⁴,

o una sal, isómero o una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptable.

25 **[0067]** La presente solicitud también proporciona compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I) que funcionan como inhibidores de isoformas PI3K:

30



35

(I),

en donde:

40 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 W² es C(R^w);
 R^w es hidrógeno, halo, o alquilo;
 cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,
 45 heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
 cada R² es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;
 R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;
 50 R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, y -NH₂; y
 R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico,

55 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0068] En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (I) en donde:

60 n es 0, 1, 2, o 3;
 m es 0, 1 o 2;
 W² es C(R^w);
 R^w es hidrógeno, halo, o C₁₋₆ alquilo;
 cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo o C₁₋₆ alquilsulfonilo;
 65 cada R² es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

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

R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros que se seleccionan independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₁₋₆ haloalquilo, y C₁₋₆ alquilo 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 o una mezcla de los mismos.

[0069] En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (I) en donde:

n es 0, 1, o 2;

m es 0 o 1;

W² es C(R^w);

R^w es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o propilo;

cada R¹ es independientemente cloro, bromo, fluoro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, o ciano;

cada R² es independientemente C₁₋₄ alquilo;

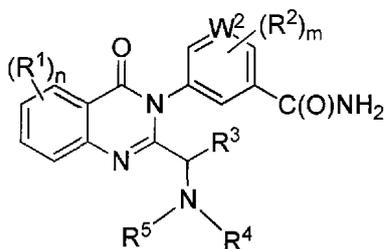
R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, o ciclopropilo;

R⁴ es un pirimidinilo que está opcionalmente sustituido con dos o tres grupos que son independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo, trifluorometilo o -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo de piperidinilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0070] La presente solicitud proporciona además inhibidores de PI3K que son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I):



(I)

en donde:

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

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

W² es C(R^w);

R^w es hidrógeno, halo, o alquilo;

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

cada R² se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido;

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

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

R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0071] En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (I) en donde:

n es 1, 2, o 3;

m es 0, 1 o 2;

W^2 es $C(R^w)$;

R^w es hidrógeno, halo, o C_{1-6} alquilo;

cada R^1 se selecciona independientemente de halo, ciano, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido y C_{1-6} alquilsulfonilo;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, o C_{3-8} arilo opcionalmente sustituido;

R^4 es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, $-NH_2$ y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^3 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 o una mezcla de los mismos.

[0072] En alguna realización, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (I) en donde

n es 0, 1, o 2;

m es 0 o 1;

W^2 es $C(R^w)$;

R^w es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o propilo;

cada R^1 se selecciona independientemente entre cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, propilo, y ciano;

cada R^2 se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, propilo, metoxipropilo, metoxietilo, etoxipropilo y etoxietilo;

R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclobutilo, o fenilo;

R^5 es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cinco miembros; y

R^4 es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde el heteroarilo está sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y $-NH_2$,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0073] En una realización, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (I), en donde:

n es 1 ó 2;

m es 0 o 1;

W^2 es CH;

cada R^1 se selecciona independientemente entre cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo y propilo;

cada R^2 se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo y propilo;

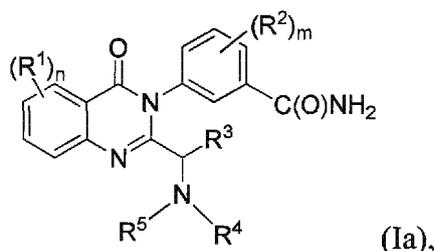
R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R^5 es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo; y

R^4 es un pirimidinilo sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo y $-NH_2$,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

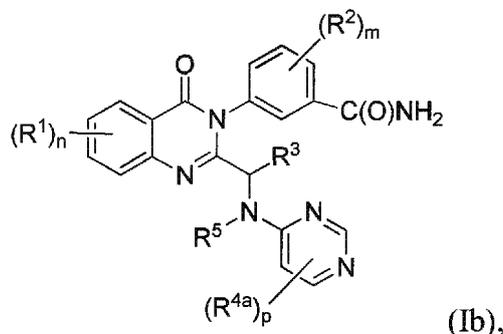
[0074] La presente solicitud proporciona además compuestos de fórmulas (I) y (J) que tiene la estructura de Fórmula (IA):



en donde n, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen aquí,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

[0075] La presente solicitud proporciona además compuestos de fórmulas (I) y (J) que tiene la estructura de Fórmula (Ib):

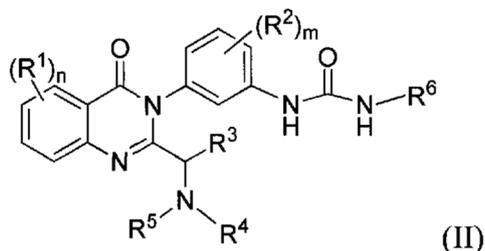


en donde n, m, R¹, R², R³, y R⁵ son como se definen en el presente documento;
p es 2 o 3; y
R^{4a} se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo y -NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0076] En algunas realizaciones, R^{4a} se selecciona independientemente entre bromo, cloro, fluoro, ciano, metilo, etilo, propilo, y -NH₂.

[0077] La presente solicitud proporciona además compuestos de Fórmula (J) o (Ja) que tiene la estructura de Fórmula (II):



en donde:

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

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

cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; cada R² es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

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

R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros que son independientemente seleccionado de halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, -NH₂, haloalquilo opcionalmente sustituido, y alquinilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

[0078] En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (II), en donde:

n es 0, 1, 2, o 3;

m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alqueno opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

cada R² es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, u C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 miembros que son independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, o -NH₂;

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 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son cada uno independientemente halo, hidroxilo, sulfonilo o C₁₋₄ alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

[0079] En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (II), en donde:

n es 0, 1, o 2;

m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alqueno;

cada R² es independientemente halo o C₁₋₄ alquilo.

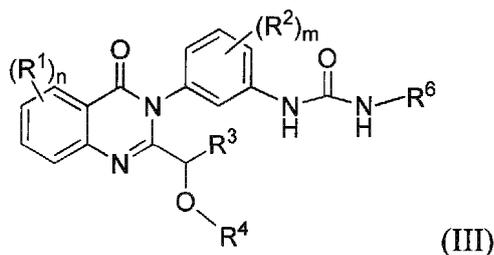
R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o metilo sustituido con fenilmetoxi o metoxi;

R⁴ es pirimidinilo o triazinilo, en donde el pirimidinilo y el triazinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 miembros que son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, -NH₂ o -C≡C;

R⁵ es hidrógeno; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco miembros que opcionalmente tiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S en donde el anillo heterocíclico de cinco miembros está opcionalmente sustituido con metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, halo o metilsulfonilamino; y

R⁶ es hidrógeno; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi, amino o C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ haloalquilo; C₁₋₆ alquilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; ciclobutilsulfonilo; ciclopentilsulfonilo; ciclohexilsulfonilo; fenilsulfonilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₆ alquilo, amino o ciano; ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente carboxi, halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₃, o C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, carboxi, halo o ciano; piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; isoxazolilo opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; o tetrazolilo, o una sal, isómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0080] La presente solicitud proporciona además compuestos de Fórmula (J) o (Jb) que tiene la estructura de Fórmula (III):



en donde:

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

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

cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R² es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

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

R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros que son independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido o -NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0081] En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (III), en donde:

n es 0, 1, 2, o 3;

m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alqueno opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido; cada R² es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, u C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 miembros que son independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, o -NH₂; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido C₆₋₁₀ arilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

[0082] En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (III), en donde:

n es 0, 1, o 2;

m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alqueno;

cada R² es independientemente halo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ alquilo;

R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o metilo sustituido con fenilmetoxi o metoxi;

R⁴ es pirimidinilo o triazinilo, en donde el pirimidinilo y el triazinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 miembros que son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o -NH₂; y

R⁶ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi, amino o C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ haloalquilo; C₁₋₆ alquilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; ciclobutilsulfonilo; ciclopentilsulfonilo; ciclohexilsulfonilo; fenilsulfonilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₆ alquilo, amino o ciano; ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclohexilo

opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente carboxi, halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₃, o C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, carboxi, halo o ciano; piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; isoxazolilo opcionalmente sustituido con halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; o tetrazolilo,

o una sal, isómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0083] En ciertas realizaciones, R⁶ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, y C₃₋₆ heterocicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo; ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo e hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxi e hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxi e hidroxilo; ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo e hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente entre carboxi, halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH,

-S(O)₂CH₃, y C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, carboxilo, halo y ciano; o isoxazolilo opcionalmente sustituido con halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, y ciano.

5 **[0084]** 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 el resto R¹ puede estar situado en cualquier posición del fenilo del anillo de quinazolinona. En otra realización, n es 2. Tanto sustituyentes como restos R¹ 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.

15 **[0085]** En algunas otras realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alquilsulfonilo. En ciertas realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones, cada R¹ es halo, ciano, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, o C₆₋₁₀ arilo en donde C₆₋₁₀ arilo está opcionalmente sustituido con C₂₋₈ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo. En ciertas realizaciones, cada R¹ es seleccionada independientemente de fluoro, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, o fenilo donde fenilo está opcionalmente sustituido con pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con metilo, etilo o propilo. En algunas realizaciones, cada R¹ es independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, difluorometilo (-CHF₂), trifluorometilo (-CF₃), metoxi, fenilo o fenilo sustituido con pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo o piperazinilo. En realizaciones adicionales, cada R¹ es independientemente halo. En una forma de realización adicional, cada R¹ es independientemente fluoro, cloro, bromo, o yodo. En ciertas realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alquenilo. En ciertas realizaciones, cada R¹ es independientemente cloro, bromo, fluoro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, o ciano. En ciertas realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₂₋₄ alquenilo.

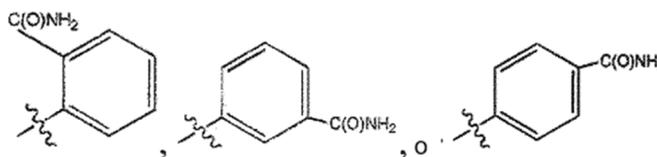
35 **[0086]** En una realización, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1, 2, 3, o 4. En ciertas realizaciones, m es 1, 2 ó 3. En algunas otras realizaciones, m es 1 o 2. En las realizaciones en las que m es 1, el R² sustituyente o resto pueden estar situados en cualquier posición del anillo que tiene el resto -(W³)_qC(O)NH₂. Por ejemplo, el resto R² puede estar en las posiciones para, meta u orto en relación con el resto -(W³)_qC(O)NH₂. 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 que tienen el resto -(W³)_qC(O)NH₂. Por ejemplo, el primer R² puede ser orto al segundo R², y el primer R² puede ser para al segundo R². En realizaciones donde m es 3, los tres R² pueden ser iguales o diferentes, o dos R² pueden ser iguales y diferentes del tercer R². Se pueden ubicar tres restos R² en cualquiera de las tres posiciones del anillo que tienen el resto -(W³)_qC(O)NH₂. En realizaciones donde m es 4, todos los R² pueden ser iguales o diferentes, tres R² pueden ser iguales y diferentes del cuarto R², dos R² pueden ser iguales y diferentes del tercero y cuarto R².

45 **[0087]** En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, u C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R² es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo. En algunas otras realizaciones, cada R² es independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, fluoroetilo, difluoroetilo, metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, cada R² es independientemente fluoro, cloro, metilo, etilo, propilo, -CHF₂, o -CF₃. En otras realizaciones, cada R² es independientemente halo y C₁₋₄ alquilo. En realizaciones adicionales, cada R² es independientemente fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, y propilo. En algunas otras realizaciones, cada R² es independientemente C₁₋₄ alquilo. En algunas realizaciones adicionales, cada R² es independientemente metilo, etilo y propilo. En algunas otras realizaciones, cada R² es independientemente halo. En otras realizaciones más, cada R² es independientemente flúor, cloro, bromo y yodo. En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, propilo, metoxipropilo, metoxietilo, etoxipropilo, o etoxietilo. En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente halo o C₁₋₄ alquilo. En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente halo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ alquilo.

60 **[0088]** En una realización adicional, q es 0. En algunas formas de realización, q es 1. Cuando q es 1, W³ es CH₂ o NH. En ciertas realizaciones, W³ es CH₂. En otras realizaciones, W³ es NH. En la realización donde q es 0, el -C(O)NR⁶R⁷ (por ejemplo, donde R⁶ y R⁷ son hidrógeno, -C(O)NH₂ o su resto equivalente -C(=O)NH₂ o -CONH₂) puede ubicarse en cualquier posición del anillo unido al anillo de quinazolinona como se ejemplifica a continuación:

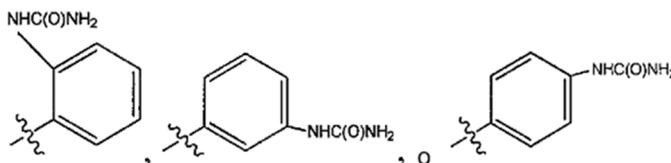
65

5



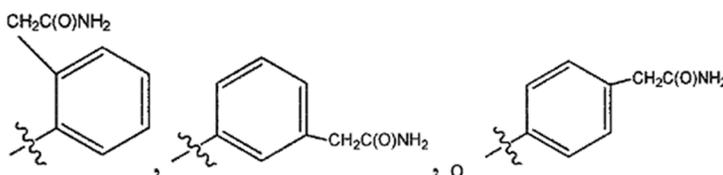
Además, en la realización donde q es 1 y W³ es NH, el -(NH) C (O) NR⁶R⁷ (p. ej., donde R⁶ y R⁷ son hidrógeno, -(NH) C (O) NH₂ o su equivalente -(NH) C(=O)NH₂ o -(NH)CONH₂) resto puede estar ubicado en cualquier posición del anillo unido al anillo de quinazolinona como se representa a continuación:

15



Además, en la realización donde q es 1 y W³ es CH₂, el -CH₂ C (O) NR⁶R⁷ (por ejemplo, donde R⁶ y R⁷ son hidrógeno, -CH₂C(O)NH₂ (o su resto equivalente -(CH₂)C(=O)NH₂ o -(CH₂)CONH₂) puede ubicarse en cualquier posición del anillo unido al anillo de quinazolinona como se representa a continuación:

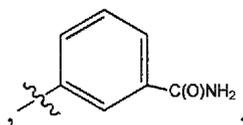
25



30

En una realización, el resto -C(O)NR⁶R⁷ (por ejemplo, donde R⁶ y R⁷ son hidrógeno, -C(O)NH₂) puede estar ubicado en el anillo conectado al anillo de quinazolinona como se ejemplifica a continuación:

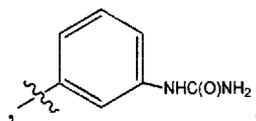
35



40

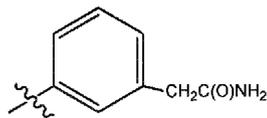
en una realización, el resto -(NH)C(O)NR⁶R⁷ (por ejemplo, donde R⁶ y R⁷ son hidrógeno, -NHC(O)NH₂) puede estar ubicado en el anillo unido al anillo de quinazolinona como se ejemplifica:

45



en una realización, el resto -C(O)NR⁶R⁷ (por ejemplo, donde R⁶ y R⁷ son hidrógeno, -C(O)NH₂) puede estar ubicado en el anillo unido al anillo de quinazolinona como se ejemplifica a continuación:

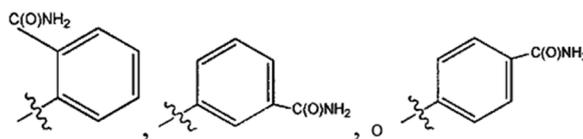
55



[0089] En otra realización, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. Cuando q es 1, W³ es CH₂ o NH. En ciertas realizaciones, W³ es CH₂. En otras realizaciones, W³ es NH. En la realización en donde q es 0, el grupo -C(O)NH₂ (o su resto equivalente -C(=O) NH₂ o -CONH₂) puede estar situado en cualquier posición del anillo unido al anillo de quinazolinona como se representa a continuación:

65

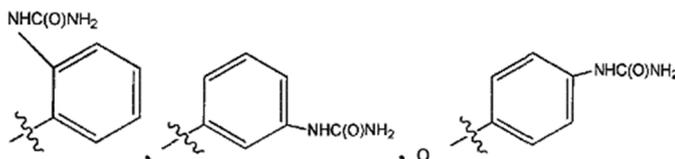
5



10

También, en la realización donde q es 1 y W³ es NH, el -(NH)C(O)NH₂ (o su equivalente -(NH)C(=O)NH₂ o -(NH)CONH₂) el resto puede ubicarse en cualquier posición del anillo unido al anillo de quinazolinona como se representa a continuación:

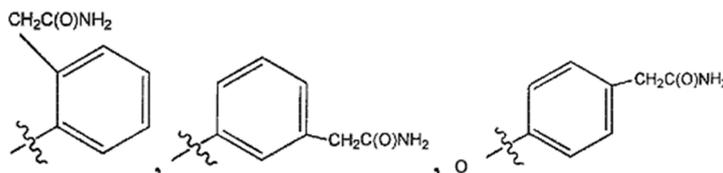
15



20

Además, en la realización donde q es 1 y W³ es CH₂, el -CH₂C(O)NH₂ (o su equivalente -(CH₂)C(=O)NH₂ o el resto -(CH₂)CONH₂) puede ubicarse en cualquier posición del anillo unido al anillo de quinazolinona como se muestra a continuación:

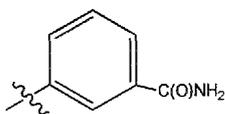
25



30

en una realización, el grupo -C(O)NH₂ resto puede estar localizado en el anillo unido al anillo de quinazolinona como:

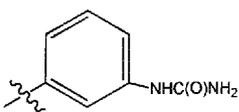
35



40

en una realización, la -NHC(O)NH₂ resto puede estar situado en el anillo unido al anillo de quinazolinona como:

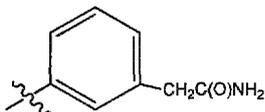
45



50

En una realización, el resto -CH₂C(O)NH₂ puede estar ubicado en el anillo unido al anillo de quinazolinona como:

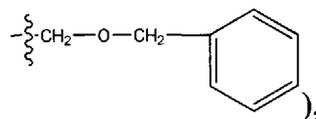
55



60

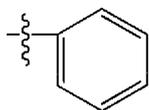
[0090] En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R³ es hidrógeno, C₃₋₆ cicloalquilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, C₆₋₁₀ arilo C₁₋₄ alcoxi o C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo o ciclopropiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂OH, -C₂H₄OH, -C₃H₆OH, benciloximetilo (es decir, o

65



5 fenilo (es decir,

10



15). En otras realizaciones, R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o metilo sustituido con fenilmetoxi o metoxi. En una realización, R³ es C₃₋₆ cicloalquilo o C₁₋₄ alquilo. En otras realizaciones, R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización, R³ es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con C₆₋₁₀ ariloC₁₋₄ alcoxi. En otras realizaciones, R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, benciloximetilo o fenilo. En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o fenilo.

20 **[0091]** En realizaciones adicionales, R⁵ es hidrógeno u 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 realizaciones, R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo. En ciertas otras realizaciones, R⁵ es hidrógeno.

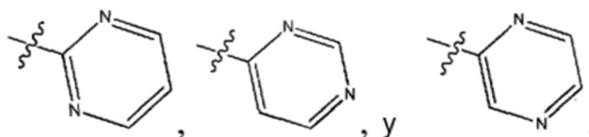
25 **[0092]** En realizaciones adicionales, R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos (por ejemplo, carbono y nitrógeno, respectivamente) formar opcionalmente un anillo heterocíclico que está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de tres a ocho miembros (es decir, heterocicloalquilo que tiene tres a ocho miembros del anillo y al menos un miembro del anillo es un heteroátomo). En una realización, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo. En una realización, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cinco miembros que opcionalmente tiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En ciertas otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es C₂₋₈ heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco miembros que opcionalmente tiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S en donde el anillo heterocíclico de cinco miembros está opcionalmente sustituido con metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, halo o metilsulfonilamino. En algunas otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es pirrolidinilo. En algunas otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es pirrolidinilo que está opcionalmente sustituido con metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, halo o metilsulfonilamino. En una otra forma de realización, el anillo R³-R⁵ heterocíclico es un heterocicloalquilo de cinco miembros sustituido con halo. En otras realizaciones adicionales, el anillo R³-R⁵ heterocíclico es pirrolidinilo sustituido con fluoro, cloro, bromo, o yodo.

40 **[0093]** En una realización, R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, y -NH₂. En una realización, R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S y un anillo aromático. En ciertas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros (es decir, heteroarilo que tiene de seis a doce miembros de anillo). En algunas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos átomos de nitrógeno. En ciertas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo.

50 **[0094]** En algunas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo, en donde el R⁴ heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en

50

55



60 **[0095]** En algunas otras realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y -NH₂. En una realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con un miembro de C₂₋₆ alquinilo. En dicha realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con -C≡C. En cualquiera de las fórmulas anteriores, R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con C₂₋₆ alquinilo.

65 **[0096]** En algunas otras realizaciones, R⁴ heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, -NH₂, y -C≡C.

[0097] En ciertas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano y -NH₂.

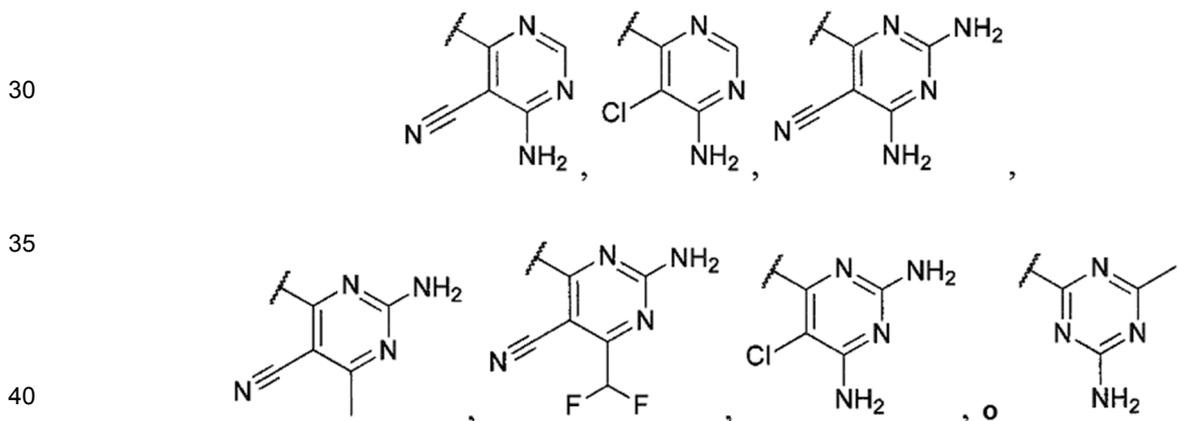
5 [0098] En algunas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo y R⁴ está opcionalmente sustituido con al menos un -NH₂. En ciertas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo, cada uno sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano y -NH₂, y al menos uno de los dos o tres miembros es -NH₂.

10 [0099] En ciertas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ es opcionalmente sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente entre bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo, trifluorometilo y -NH₂. En ciertas realizaciones, R⁴ es pirimidinilo sustituido con dos o tres miembros seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo y -NH₂.

15 [0100] En ciertas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con dos o tres grupos que son independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo, trifluorometilo, o -NH₂. En ciertas realizaciones, R⁴ es pirimidinilo sustituido con dos o tres grupos seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo o -NH₂.

20 [0101] En ciertas realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o triazinilo, en donde el pirimidinilo y triazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, -NH₂ o -C≡C.

25 [0102] En ciertas realizaciones, R⁴ es



35 [0103] En ciertas realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o triazinilo, en donde el pirimidinilo y el triazinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 miembros seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o -NH₂.

40 [0104] En ciertas realizaciones, R⁴ es



55 [0105] En algunas realizaciones, R^w es hidrógeno, halo o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o propilo. En ciertas realizaciones, R^w es hidrógeno. En otras realizaciones, R^w es flúor o cloro. En algunas otras realizaciones, W² es C(R^w) en donde R^w es hidrógeno. En algunas realizaciones adicionales, W¹ es N y W² es CH. Todas y cada una de las variaciones de W¹ se pueden combinar con todas y cada una de las variaciones de n, m, q, W², W³, R^w, A, A', R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ como se describe anteriormente.

60 [0106] En una realización donde p es 2, ambos sustituyentes o restos R^{4a} pueden ser iguales o diferentes. En otra

realización donde p es 3, los tres sustituyentes o restos R^{4a} pueden ser iguales o diferentes. En alguna otra realización donde p es 3, dos sustituyentes o restos R^{4a} pueden ser iguales o diferentes del tercer sustituyente R^{4a}.

5 **[0107]** En la presente solicitud, R^{4a} se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, y -NH₂. En algunas realizaciones, R^{4a} se selecciona independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y -NH₂. En algunas realizaciones, R^{4a} se selecciona independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y -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.

10 **[0108]** R⁷ es hidrógeno.

[0109] En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₈ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ heteroalquilo, C₁₋₆ alcoxi que está opcionalmente sustituido con -OH o -COOH, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo que está opcionalmente sustituido con halo, C₃₋₈ cicloalquilo, C₂₋₈ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo que está opcionalmente sustituido con halo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -COOH, ciano, -SO₂R, donde R es hidroxilo o C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi donde C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alcoxi, o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alquilo. En otras realizaciones, R⁶ es hidrógeno, -(CH₂)₂NHCH₃, -(CH₂)₂NHCH₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -(CH₂)₃NHCH₃, metoxi, -OCH₂COOH, -O(CH₂)₂OH, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoxietilo, fluoroetilo, -SO₂CH₃, ciclopentilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, dioxolanilo, fenilo, fenilo que está sustituido con flúor, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, COOH, ciano, -SO₂CH₃, -OCH₂OCH₃, -OCH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, o -OCH₂CH₂OCH₂CH₃, piridinilo, tetrazolilo, o isoxazolilo c/ butilo. En algunas otras realizaciones, R⁶ es hidrógeno, -(CH₂)₂NHCH₃, metoxi, -OCH₃COOH, -O(CH₂)₂OH, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoxietilo, fluoroetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, -SO₂CH₃, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, dioxolanilo, fenilo, fenilo con cloro, fenilo, fenilo sustituido con flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, metoxi, COOH, ciano, -O(CH₂)₂OH, -OCH₂OCH₂CH₃, piridinilo, tetrazolilo, o isoxazolilo c/ butilo.

[0110] En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituida con haloalquilo, sulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁶ está sustituido opcionalmente C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁶ está C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido o tetrazolilo opcionalmente sustituido.

45 **[0111]** En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi, amino o C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ haloalquilo; C₁₋₆ alquilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; ciclobutilsulfonilo; ciclopentilsulfonilo; ciclohexilsulfonilo; fenilsulfonilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ alquilo, amino o ciano; ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente carboxi, halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₃, o C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, carboxi, halo o ciano; piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; isoxazolilo opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; o tetrazolilo.

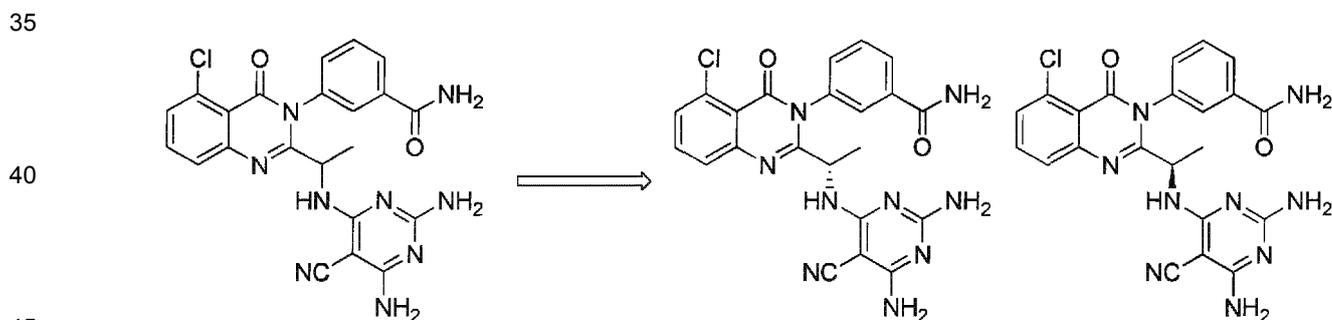
60 **[0112]** En otras realizaciones, R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, (1,3-dioxolanilo)metilo, (dimetilamino)etilo, hidroxietilo, carboxietilo, fluoroetilo, difluoroetilo, metoxietilo, trifluoroetilo, hidroximetilpropanilo, carboxipropanilo, hidroxipropilo, propilo, metoxi, pentafluoropropilo, hidroxidimetilpropilo, hidroximetilbutilo, hidroximetilbutanilo, metoxi, SO₂CH₃, ciclopentilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, fluorofenilsulfonilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, (trifluorometilo)ciclopropilo, piridinilo, trifluorometilpiridinilo, tetrazolilo, (trifluorometilo)isoxazolilo, (trifluorometilo)isoxazolilo, fenilo, carboxifenilo, sulfinofenilo, (carboxietoxi)fenilo, cloro (trifluorometilo)fenilo,

trifluorometilfenilo, diclorofenilo, difluorofenilo, cianofenilo, (hidroxietoxi)fenilo, (metilsulfonilo)fenilo, metilfenilo, clorofenilo, o metoxifenilo.

[0113] En otras realizaciones, R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, (1,3-dioxolan-2-ilo)metilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-hidroxi-2-metilpropano-2-ilo, 2-carboxipropano-2-ilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-2-metilbutan-2-ilo, metoxi, SO₂CH₃, ciclopentilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, 4-fluorofenilsulfonilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 1-(trifluorometilo)ciclopropilo, piridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-3-ilo-trilo, iso-trilo, iso-trifluorometilpiridin-3-ilo-trifluorometil-trifluorometilpirilo-3-ilo-tetrazolilo, 5-(trifluorometilo)isoxazol-3-ilo, fenilo, 2-carboxifenilo, 2-sulfinofenilo, 2-(2-carboxietoxi)fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 2-(2-hidroxietoxi)fenilo, 2-(metilsulfonilo)fenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo o 2-metoxifenilo. En ciertas realizaciones, R⁶ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi o C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₆ haloalquilo, carboxi, o hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente carboxi, halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₃, o C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, carboxi, halo o ciano; o isoxazolilo opcionalmente sustituido con halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano.

[0114] Se entiende que para cada fórmula descrita en este documento (por ejemplo, las fórmulas (J), (Ja), (Jb), (I), (IA), (Ib), (II) y (III)) las variables descritas en este documento pueden combinarse con cualquier otra variable descrita en este documento.

[0115] Los compuestos de la presente solicitud puede llevar uno o más centros quirales. Los compuestos 3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida que llevan el centro quiral tienen la misma fórmula molecular y el mismo nombre químico con diferentes designaciones de estereoisómeros. Por ejemplo, el centro quiral con un centro quiral a continuación se puede resolver en los enantiómeros (S) y (R): (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida y (R)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidina)-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida.



[0116] Los compuestos representativos de la presente solicitud se enumeran en la Tabla 1 a continuación. Los compuestos representativos también incluyen cualquiera de los Compuestos 1-164. Los compuestos pueden nombrarse utilizando los sistemas y símbolos de nomenclatura que son comúnmente reconocidos en la técnica de la química, incluidos, por ejemplo, ChemBioDraw Ultra 12,0, Chemical Abstract Service (CAS) y la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). Por ejemplo, el compuesto 1 en la tabla 1 puede denominarse 3-[5-cloro-2-[(1S)-1-[(2,6-diamino-5-cloro-pirimidin-4-ilo)amino]etilo]-4-oxo-quinazolina-3-ilo]benzamida o (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida, usando IUPAC o ChemBioDraw Ultra 12,0, respectivamente.

60

65

5

10

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

Compuesto	Estructura	Nombre
1		(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
2		(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
3		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
4		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
5		(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-metilbenzamida

50

55

60

65

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
5 6		(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-metilbenzamida
10 7		(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
15 8		(S)-3-(5-chloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
20 9		(S)-3-(5-chloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
25 30 10		(S)-3-(5-chloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
35 40 11		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
45 50 12		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
55 60 65 13		(S)-3-(2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropil)metilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
5 14		(S)-3-(2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino)(ciclopropil)metilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
10 15		(S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
15 16		(S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
20 17		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-(2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidin-2-ilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
30 18		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
35 19		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
40 20		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)butil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
45 21		(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida

60

65

(continuación)

compuesto	Estructura	Nombre
22		(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino) butil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida
23		(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino) butil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida

[0117] Los compuestos de la presente solicitud también incluyen cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe en el presente documento.

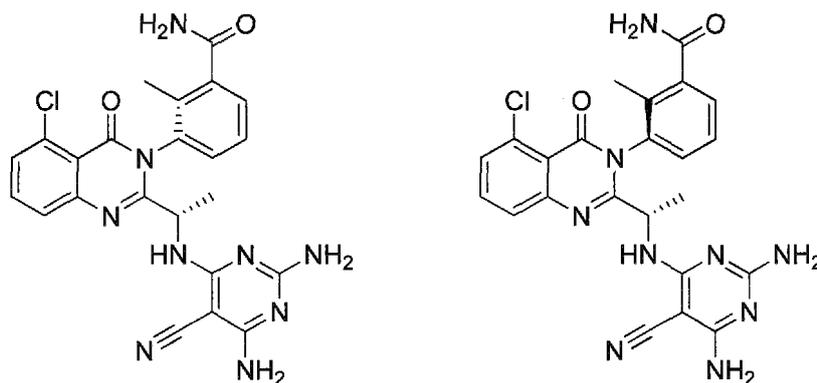
[0118] La presente solicitud proporciona sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, racematos, atropisómeros, polimorfos, o una mezcla de los mismos, de los compuestos descritos aquí. Además, la presente solicitud proporciona los compuestos en los que 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. Dichos 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, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuando se administran 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.

[0119] 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 una variante del mismo se refieren a un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas anteriores (J), (Ja), (I), (II), (III), (IA) y (Ib), que incluyen al menos cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 8.

[0120] "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos como se describe en el presente documento, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es 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 técnica 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.

[0121] "Isómeros" se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Como se usa en el presente documento, el término isómeros incluye isómeros de doble enlace, racematos, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros 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 (HPLC) quiral. 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.

[0122] Los "atropisómeros" se refieren a estereoisómeros conformacionales que se producen cuando la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula se evita, o se dificulta mucho, 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 estereocentro. Donde la barrera rotacional sobre el enlace simple es lo suficientemente alta, y la interconversión entre conformaciones es lo suficientemente lenta, separación (continuación) y se puede permitir 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 (compuestos 5 y 6), (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-metilbenzamida.



[0123] "Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

[0124] "Estereoisómeros" o "formas estereoisoméricas" 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).

[0125] "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, imidazols, bencimidazols, triazoles, y tetrazoles.

[0126] 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.

[0127] 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 vía química o enzimática.

[0128] En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto descrito en el presente documento 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.

[0129] 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 enantiómero (R) correspondiente 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.

5 **[0130]** 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%.

10 **[0131]** 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,
15 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.

[0132] 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.

20

[0133] La presente solicitud proporciona además composiciones que comprenden los compuestos descritos aquí o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable 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, lo mismo que si todas y cada una de las formas isoméricas estuvieran enumeradas específica e individualmente.

25

[0134] En ciertas realizaciones, proporcionadas por la presente solicitud también son polimorfos, tales como formas cristalinas y amorfas, de los compuestos descritos en el presente documento. 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 llamados enlaces iónicos).

30
35

Usos terapéuticos de los compuestos

[0135] Los compuestos de las fórmulas como se describen en el presente documento o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por isoformas de PI3K. Además, la aplicación proporciona los compuestos para su uso en terapia. Además, aquí se describen métodos para inhibir una o más isoformas de PI3K. Además se describen en el presente documento métodos para inhibir la actividad de PI3K δ usando el compuesto descrito en el presente documento o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además se describen en el presente documento métodos para inhibir las actividades de PI3K δ y/o PI3K β utilizando el compuesto o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La aplicación proporciona además los compuestos como se describen en el presente documento para su uso en tales 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 .

40
45
50

[0136] 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.

55
60

[0137] 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 lisilo oxidasa, la metalopeptidasa matricial, que contiene bromodominio proteína, receptor de adenosina A2B, isocitrato deshidrogenasa, serina/treonina quinasa TPL2, receptor del dominio

65

de discoidina, serina/treonina-proteína quinasas, IKK, MEK, EGFR, histona desacetilasa, proteína quinasa C, o cualquier combinación de las mismas.

[0138] 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 (quinasa de tirosina de bazo), un inhibidor de BTK (quinasa de tirosina de Bruton), un inhibidor de A2B (receptor de adenosina A2B), un inhibidor de ACK (quinasa de CDC activada, incluyendo ACK1), un inhibidor de ASK (apoptosis quinasa reguladora de la señal, incluido el inhibidor de ASK1), la quinasa Auroa, un inhibidor de BRD (proteína que contiene bromodominio, incluido BRD4), un inhibidor de Bcl (CLL/linfoma de células B, incluido el inhibidor de Bcl-1 y/o Bcl-2), un Inhibidor de CAK (quinasa activadora de CDK), un inhibidor de CaMK (proteína quinasas dependientes de calmodulina), un inhibidor de CDK (quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK1, 2, 3, 4 y/o 6), un inhibidor de CK (quinasa de caseína, incluyendo el inhibidor CK1 y/o CK2), un inhibidor DDR (receptor de dominio de discoidina, incluido el inhibidor DDR1 y/o DDR2), un inhibidor EGFR, un inhibidor FXR (receptor farnesoide x), un Inhibidor de la FAK (quinasa de adhesión focal), 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 IKK (1-Kappa-B quinasa), un inhibidor de KDM5 (lisina desmetilasa), un inhibidor LCK (proteína quinasa de tirosina específica de linfocitos), un inhibidor de LOX (lisil oxidasa), una proteína LOXL (lisil oxidasa, incluyendo LOXL1, LOXL2, Inhibidor de LOXL3, LOXL4 y/o LOXL5), un inhibidor de MTH (mut T homólogo), 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), un inhibidor de fosforilasa quinasa (PK), un inhibidor de PLK (tipo quinasa tipo polo, que incluye PLK1,2,3), una proteína quinasa (PK, que incluye un inhibidor de proteína quinasa A, B, C), un inhibidor STK (serina/treonina quinasa), un inhibidor STAT (transducción y transcripción de señales), una serina/inhibidor de la treonina-proteína quinasa, un inhibidor de la TBK (quinasa de unión al tanque), un TLR (moduladores del receptor tipo toll, 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), 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 inhibidor de c-Kit, un inhibidor de NPM-ALK, un inhibidor de Flt-3, un inhibidor de c-Met, un inhibidor de KDR, un TIE-2 inhibidor, un inhibidor VEGFR, un inhibidor SRC, un inhibidor HCK, un inhibidor LYN, un inhibidor FYN, un inhibidor YES, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferativo, 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 nombra ChemDraw (también puede denominarse CYT0387 o momelotinib) y puede ser sintetizado 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-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como lo nombra ChemDraw (también se puede referir a como 6-(1Hindazol-6-ilo)-N-[4-(morfolin-4-ilo)fenilo]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina) y puede sintetizarse por los métodos descritos en la patente de EE.UU. N° 8,450,321. En otras realizaciones, el inhibidor de BTK es (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inilil)pirrolidin-3-ilo)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona como lo nombra ChemDraw (también puede ser 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona) y puede sintetizarse por los métodos de la patente de EE.UU. N° 8,557,803.

[0139] 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, epidipodofotoidexidas (epidipodofotoidexidas, epidipodofotoooides, epidipodofotoooides); 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, trietilfosforamida); 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, melfalán, clorambucilo y hexametilmelamina y tiotepa), alquilo nitrosoureas (BCNU) y análogos (estreptoquinasa), trazones-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatinim, carboplatino), procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglucetimidato; hormonas, análogos hormonales (estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (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

inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeina), derivados de quitina sulfatada (preparados a partir de caparazones de cangrejo real), complejo de peptidoglucano de polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos, por ejemplo, análogos de prolina (1-azetidina-2-ácido carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,1-3,4-deshidroprolina, tiaprolina), alfa-dipiridilo, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinilo)-2(3h)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, suero de 2-macroglobulina, chimpancé-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina, fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticolagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, n-2-carboxifenil-4-ácido 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.

[0143] Los agentes anti-fibróticos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos tales como beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos descritos en la patente de los Estados Unidos. 4,965,288 de Palfreyman, et al., emitida el 23 de octubre de 1990, titulada "Inhibidores de la lisilo oxidasa", 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. N° 4,997,854 de Kagan, et al., expedida 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. N° 4,943,593 de Palfreyman et al., expedida el 24 de julio de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", en relación con compuestos tales como 2-isobutilo-3-fluoro-, cloro- o bromo-alilamina; así como, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos. N° 5,021,456; Pat. N° 5,059,714; Pat. N° 5,120,764; Pat. N° 5,182,297; EE.UU. Pat. N° 5,252,608 (relativa a 2-(1-naftiloximetilo)-3-fluoroalilamina); y la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° 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 la unión 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, insaturada o haloaminas saturadas, tales 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 las lisilo oxidasas, tales como las tiolaminas, en particular D-penicilamina, o sus análogos tales como 2-amino-5-mercapto-5-ácido metilhexanoico, D-2-amino-3-metilo-3-((2-acetamidoetil)ditio)ácido butanoico, p-2-amino-3-metilo-3-((2-aminoetil)ditio)ácido butanoico, sodio 4-((p-1-dimetilo-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano sulfurato, 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol sulfanato, sodio-4-mercaptobutanosulfonato trihidrato.

[0144] 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, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumomab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flantovotumab, 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, pentumomab, 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 adicionalmente o combinarse con una partícula de radioisótopo, tal como indio en 111, itrio Y 90, yodo I131.

[0145] La solicitud 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 las mismas.

[0146] A continuación se describen otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (incluidas las 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.

[0147] 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, Anti-TRAIL DR4 y DR5 anticuerpos, anticuerpos anti-CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12,12, epratuzumab (hLL2- anticuerpo 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 vacunas contra el cáncer basadas en la composición genética del tumor de un paciente individual; dicho ejemplo de vacuna contra el linfoma es GTOP-99 (MyVax®).

[0148] Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen aldesleucina, alvocidib, antineoplastón AS2-1, antineoplastón A10, globulina antitumoral, trihidrato de amifostina, aminocampotecina, 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 (leucerano), curcumina, ciclosporina, Ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, CICLOSTIN), citarabina, denileucina difitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastina), doxorubicina clorhidrato, enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, Everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalan, mesna, flavopiridol, fludarabina (Fludara), geldanamicina (17-AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013), células asesinas activadas por linfocina, melfalan, metotrexato, 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, pegometa, clorhidrato de pegometa (Nipent), perifosina, 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, citrato de simvastatin sirolimus, 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), hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, dextrafeno, cexa, isxafeno, mexafeno, doxafeno, doxafeno, mexaftamina carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), RCHOP (rituximab más CHOP), R-CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE) y R-MCP (R-MCP).

[0149] Los tratamientos terapéuticos se pueden complementar o combinar con cualquiera de las mencionadas terapias con vástago de trasplante de células o tratamiento. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como indio en 111, itrio Y 90 o yodo I 131. Los ejemplos de terapias combinadas incluyen, entre otras, tositumomab de yodo 131 (Bexxar®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

[0150] Otros procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autólogo, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores enzimáticos, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada *in vitro*, 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.

[0151] En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar un compuesto de la fórmula descrita en el presente documento o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz a un humano que lo necesite. 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 PI3Kδ y/o PI3Kβ. El paciente puede ser un mamífero o un humano. En ciertas realizaciones, el paciente es un humano.

[0152] "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, causar 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).

[0153] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que hace que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. Los compuestos pueden, en algunas realizaciones, administrarse a un sujeto (incluido un humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

[0154] "Sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, tal como un mamífero (incluido 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 necesita" se refiere a un humano que puede tener o se sospecha que tiene enfermedades, trastornos o afecciones 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).

[0155] Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o solvato del mismo, significan una cantidad suficiente para el tratamiento efecto 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 PI3K δ y PI3K β . 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.

[0156] 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 PI3K β . En algunas realizaciones, los compuestos tienen selectividad para PI3K δ . En otras realizaciones más, los 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.

[0157] 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 cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento 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 una respuesta directa o indirecta a la presencia de los compuestos descritos aquí, 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.

[0158] 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 en este documento 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 PI3K δ y/o PI3K β actividades, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de PI3K δ y/o PI3K β presente en la célula u organismo.

[0159] 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).

[0160] Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (o otra actividad biológica) se puede establecerse 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 los 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.

[0161] De acuerdo con la presente solicitud, un inhibidor selectivo PI3Kβ es un compuesto que exhibe un efecto inhibitor del 50% de concentración (CI₅₀) con respecto a PI3Kβ 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 PI3Kα o PI3Kγ o tanto PI3Kα como PI3Kγ. Además, un inhibidor selectivo PI3Kδ/β es un compuesto que exhibe una concentración inhibitoria del 50% (CI₅₀) con respecto a PI3Kβ y PI3Kδ 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 PI3Kα o PI3Kγ. El inhibidor selectivo dual de PI3Kδ/β puede tener la misma CI₅₀ o una CI₅₀ similar a PI3Kδ y PI3Kβ o puede tener diferente CI₅₀ a PI3Kδ o PI3Kβ. Tal como se utiliza aquí, el término "potencia", "potente", o variantes de la misma 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.

[0162] Los compuestos de la presente solicitud exhiben selectividad inesperada a PI3Kβ. Como se muestra en el ejemplo, ciertos compuestos descritos en este documento (por ejemplo, en la Tabla 1) muestran bajos valores CI₅₀ (por ejemplo, 1 a 100 nM) tanto a PI3Kβ como PI3Kδ. Además, ciertos compuestos seleccionados de los compuestos 1-164 exhiben bajos valores CI₅₀ (por ejemplo, 1 a 100 nM) a tanto PI3Kβ como PI3Kδ. Además, ciertos compuestos de Fórmula (I) exhiben al menos entre 10 veces a 400 veces valores menores CI₅₀ para PI3Kβ de PI3Kγ, lo que sugiere que los compuestos muestran más selectividad para PI3Kβ en comparación con PI3Kγ (es decir, inhibir la actividad de la isoforma PI3Kβ más eficazmente que la isoforma PI3Kγ como se muestra por la relación PI3Kγ/PI3Kβ). También, ciertos compuestos de la presente solicitud expuesta al menos entre 10 veces a 400 veces valores menores CI₅₀ para PI3Kβ de PI3Kγ, lo que sugiere los compuestos muestran más selectividad para PI3Kβ en comparación con PI3Kγ (es decir, inhibir la actividad de la isoforma PI3Kβ más eficazmente que la isoforma PI3Kγ como se muestra en la relación PI3Kγ/PI3Kβ). Además, los compuestos descritos en el presente documento exhiben selectividad tanto para PI3Kβ como para PI3Kδ. El compuesto de (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenilo-3,4-dihidroquinazolin-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 PI3Kγ (por ejemplo, la relación PI3Kγ/PI3Kβ es inferior a 1 vez). Los resultados de la presente solicitud sugieren que ciertos compuestos descritos aquí son inhibidores selectivos duales de PI3Kδ y PI3Kβ y exhiben más selectividad a PI3Kβ en comparación con PI3Kγ.

[0163] Los métodos descritos en este documento pueden aplicarse a poblaciones de células *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 obtenidas 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 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 farmacéuticamente aceptable, o un solvato 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.

[0164] En comparación con otras isoformas de PI3K, PI3Kδ generalmente se expresa en células hematopoyéticas. Además, PI3Kβ generalmente se expresa en 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 PI3Kδ y/o PI3Kβ son útiles para tratar, inhibir o prevenir la proliferación aberrante de células cancerosas y/o hematopoyéticas y mejorar los síntomas y afecciones secundarias.

[0165] 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") asociados 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.

[0166] 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.

[0167] 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 anaplásico adulto astrocitoma), 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.

[0168] La presente solicitud también proporciona los compuestos como se describen en el presente documento para su uso en un método para tratar a un 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 PI3K α y/o actividad de 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.

[0169] Además, la presente solicitud proporciona los compuestos como se describe en el presente documento para su uso en un método para inhibir la actividad de la 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, solvato o una mezcla de los mismos.

[0170] Además, la presente solicitud proporciona los compuestos como se describen en el presente documento para su uso 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, isómero, solvato o una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[0171] La presente solicitud proporciona además los compuestos como se describen en el presente documento para su uso en un método para alterar la función de los leucocitos que 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, isómero, solvato farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, en un ser humano que lo necesite.

[0172] La presente solicitud también proporciona 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 eficaz de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato o una mezcla de los mismos.

Kits

[0173] En este documento también se proporcionan kits que incluyen un compuesto de las fórmulas de la presente solicitud o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y embalaje adecuado. En una realización, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de las fórmulas descritas en este documento o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, descritas aquí.

[0174] En este documento también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del

mismo, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

Composiciones farmacéuticas y modos de administración

[0175] Los compuestos proporcionados en el presente documento se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en el presente documento también se incluyen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal, isómeros o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de vehículos, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes sólidos inertes y cargas, 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. 17ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ra Ed. (GS Banker y CT Rhodes, Eds.).

[0176] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse 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.

[0177] 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.

[0178] 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.

[0179] 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.

[0180] Las composiciones que incluyen al menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración a el tema 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 N^{os} 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para usar en los métodos descritos en el presente documento 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.

[0181] Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de cualquier 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.

[0182] 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.

[0183] 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

[0184] El nivel de dosis específico de un compuesto de las fórmulas descritas aquí para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen 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.

[0185] 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 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 día, entre aproximadamente 1 a 100 mg/día, entre aproximadamente 1 a 50 mg/día, entre aproximadamente 50 a 100 mg/día, entre aproximadamente 100 a 125 mg/día, entre aproximadamente 100 a 150 mg/día, entre aproximadamente 100 a 175 mg/día, entre aproximadamente 100 a 200 mg/día, entre aproximadamente 100 a 225 mg/día, entre aproximadamente 100 a 250 mg/día, entre aproximadamente 100 a 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.

[0186] Cuando se administra por vía oral, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 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 día, entre 100 a 200 mg/día, entre aproximadamente 200 a 300 mg/día, entre aproximadamente 300 a 400 mg/día, entre aproximadamente 400 a 500 mg/día, entre aproximadamente 100 a 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.

[0187] 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 algunos tratamientos, 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.

[0188] 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.

5 Síntesis de los compuestos

10 **[0189]** Los compuestos de la presente solicitud pueden prepararse usando los métodos descritos en el presente documento y las modificaciones de rutina del documento, que serán evidentes dada la divulgación. 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 se pueden comprar 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.

15 Síntesis general

20 **[0190]** 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.

25 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.

30 Parámetros de reacción sintética

35 **[0191]** 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 inerte orgánicos disolventes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

40 **[0192]** el término "QS" significa añadir una cantidad suficiente para conseguir una función indicada, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

45 **[0193]** Ciertos compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar usando el método mostrado en el Esquema de Reacción I. Ciertos compuestos de Fórmula (J) y (Ja) se pueden preparar usando el método mostrado en el Esquema de Reacción I.

50

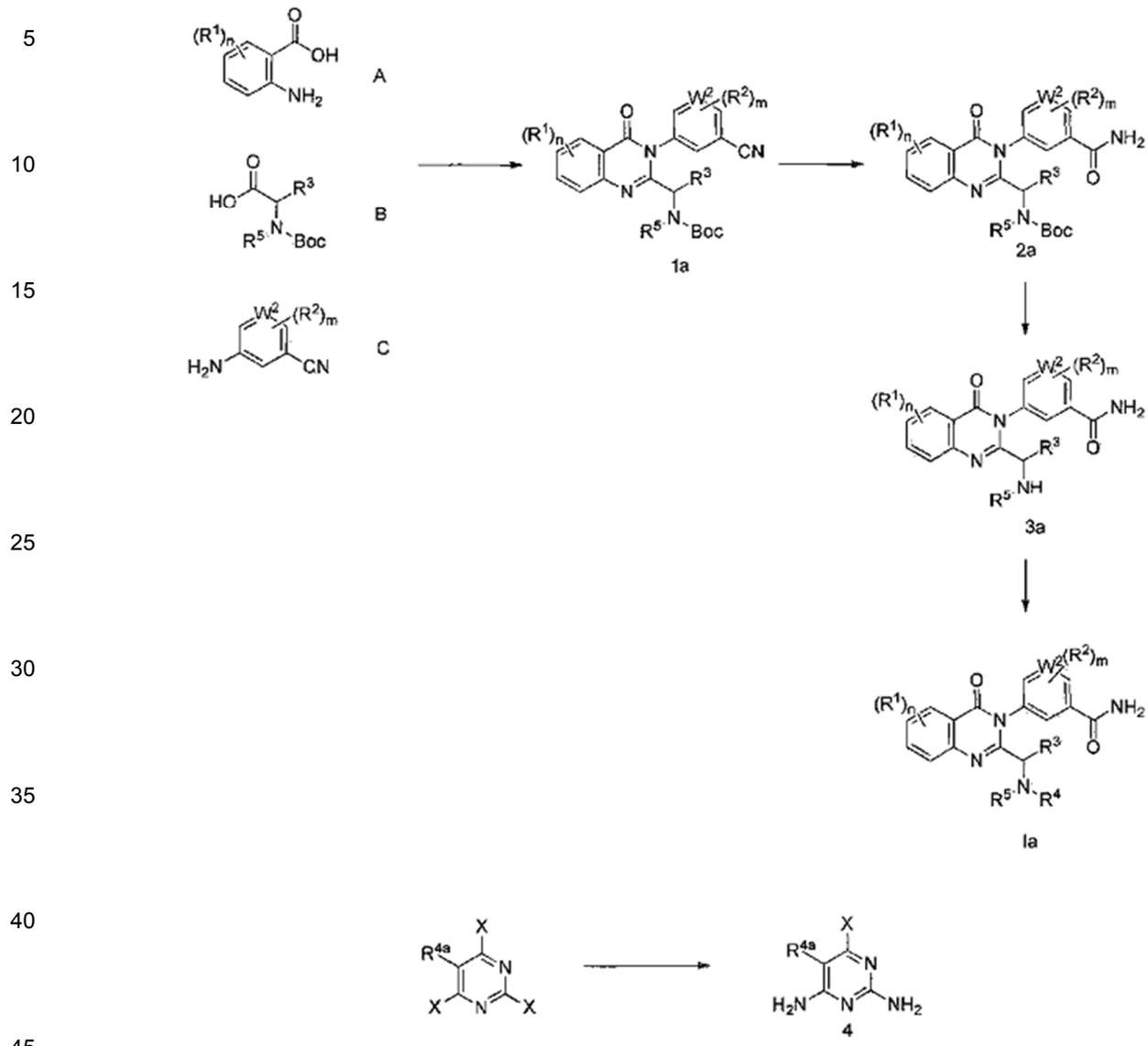
55

60

65

70

Esquema de reacción 1



Paso 1 Preparación de un compuesto de Fórmula (1a)

50 **[0194]** El compuesto de Fórmula (1 a) puede ser hecho mediante la combinación de compuestos (A), (B) y (C) en presencia de un agente deshidratante. Los compuestos (A), (B) y (C) pueden obtenerse comercialmente o fabricarse mediante los métodos conocidos en la técnica. En este esquema sintético, W^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se definen como anteriormente. El Compuesto (A) se puede mezclar con el Compuesto (B) en presencia de un agente de acoplamiento, tal como fosfito de difenilo, y un disolvente, tal como piridina. Después de agitar a una temperatura entre ambiente (*p. ej.*, 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 (1a), se agrega un solvente orgánico tal como acetato de etilo (EtOAc), seguido de lavado con ácido suave, agua y salmuera. La fase orgánica puede concentrarse para obtener el compuesto de Fórmula (1a). El compuesto de Fórmula (1a) puede purificarse mediante cualquier método adecuado conocido en el documento de la técnica, tal como cromatografía sobre gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (1a) puede purificarse sin un tratamiento acuoso. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (1a) puede usarse en el siguiente paso sin purificación. En algunos casos, un compuesto que contiene una carboxamida (CONH₂) en lugar de un nitrilo como en el compuesto (C) puede usarse para ir directamente a un compuesto de Fórmula (2a).

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

65

5 [0195] El compuesto de Fórmula (1a) se disuelve en un disolvente adecuado y se trató con hidruro (ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II). Los disolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, etanol, dioxano, THF y agua. La reacción se realiza a temperaturas entre ambiente y 100°C entre 1 y 48 horas. El disolvente puede eliminarse a presión reducida y el producto puede purificarse mediante métodos conocidos en la técnica.

10 [0196] En algunos casos, un compuesto que contiene una carboxamida (CONH₂) en lugar de un nitrilo como en el compuesto (C) puede usarse para preparar directamente un compuesto de Fórmula (2a) a través de los pasos descritos en el Paso 1.

10 Paso 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (3a)

15 [0197] El compuesto de Fórmula (2a) se disuelve en un disolvente adecuado y se trata con un ácido adecuado. Los disolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, diclorometano, dioxano o similares. Los ácidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o tribromuro de boro (BBr₃). La reacción puede realizarse a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente. Posteriormente, se elimina el disolvente para obtener el compuesto de Fórmula (3a). Cuando se usa BBr₃, la reacción puede tratarse con MeOH antes de un tratamiento acuoso para obtener un compuesto de Fórmula (3a).

20 Paso 4 - Preparación de un compuesto de Fórmula (4)

25 [0198] El compuesto de Fórmula (4) puede hacerse mediante el tratamiento de 5-2,4,6-trihalógenopirimidina sustituido con amonio hidróxido en un disolvente adecuado tal como dioxano, donde X es cloro o flúor. La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada entre 30°C y 80°C durante aproximadamente 2 y 8 horas. Cuando se completa la reacción, se agrega agua a la solución enfriada, y el precipitado se recoge por filtración. El nitrilo se puede convertir en carboxamida en condiciones estándar.

Paso 5 - Preparación de un compuesto de Fórmula (IA)

30 [0199] El compuesto de Fórmula (Ia) en donde R⁴ es un 2,6-diaminopirimidina se puede preparar por acoplamiento de un compuesto de Fórmula (3a) y un compuesto de Fórmula (4) en presencia de diisopropiletilamina en N-metilpirrolidona (NMP). La reacción se puede realizar a una temperatura entre 50°C y 150°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Alternativamente, la reacción puede realizarse en un microondas a una temperatura entre 100°C y 150°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Se puede agregar agua para extinguir la reacción al finalizar, y el precipitado se puede filtrar y luego disolver en un disolvente orgánico tal como diclorometano (DCM). El producto puede aislarse mediante la eliminación del disolvente a presión reducida y purificarse mediante cromatografía del residuo en una columna de sílice. Los compuestos adicionales de Fórmula (IA) con un R⁴ alternativo pueden prepararse de manera similar comenzando con un compuesto de Fórmula (3a) y R⁴-X, donde X es un halo y R⁴ se define aquí. Los reactivos, los pasos y las condiciones descritas en este documento ejemplifican el esquema de síntesis general para los compuestos de la presente solicitud; se pueden usar otros reactivos, pasos y/o condiciones adecuadas o equivalentes.

45 [0200] Ciertos compuestos de Fórmula (J), (Jb) o (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción II.

45

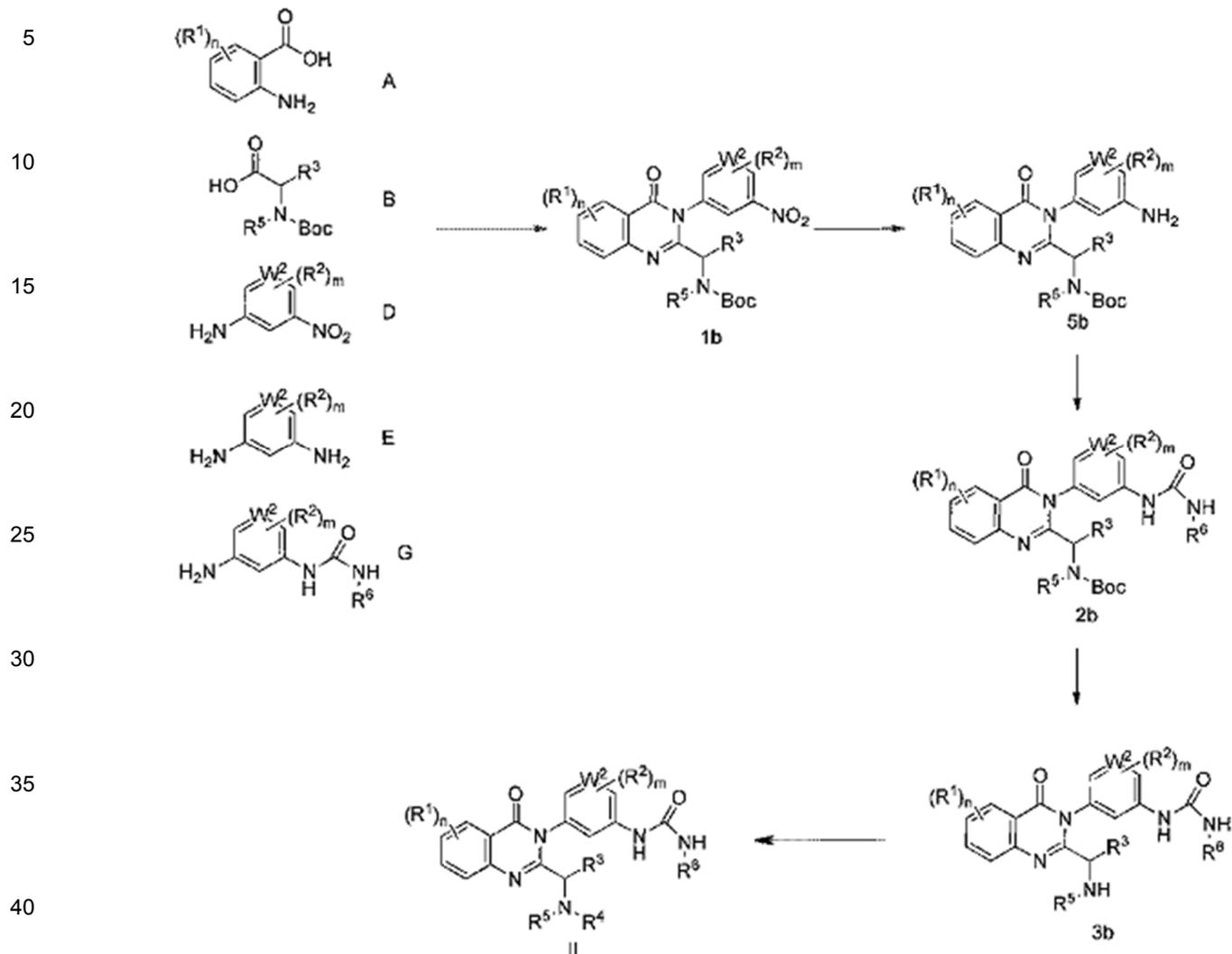
50

55

60

65

Esquema de reacción II



Preparación de un compuesto de Fórmula (5b)

45 **[0201]** Los compuestos de Fórmula (1b) se pueden preparar de una manera similar a los de Fórmula (1a), pero
 50 utilizando el material de partida (D) en lugar del material de partida (C). Se puede preparar un compuesto de Fórmula
 (5b) reduciendo un compuesto de Fórmula (1b) en condiciones estándar, tal como disolviendo el material en un
 disolvente tal como etanol, acetato de etilo, THF o alguna mezcla, agregando un agente tal como SnCl₂, o limaduras
 de hierro y dejar reaccionar a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C. Los compuestos de Fórmula (5b)
 se pueden preparar usando el material de partida (E) en lugar del material de partida (C). El tratamiento estándar y la
 purificación, si es necesario, dan el producto (5b).

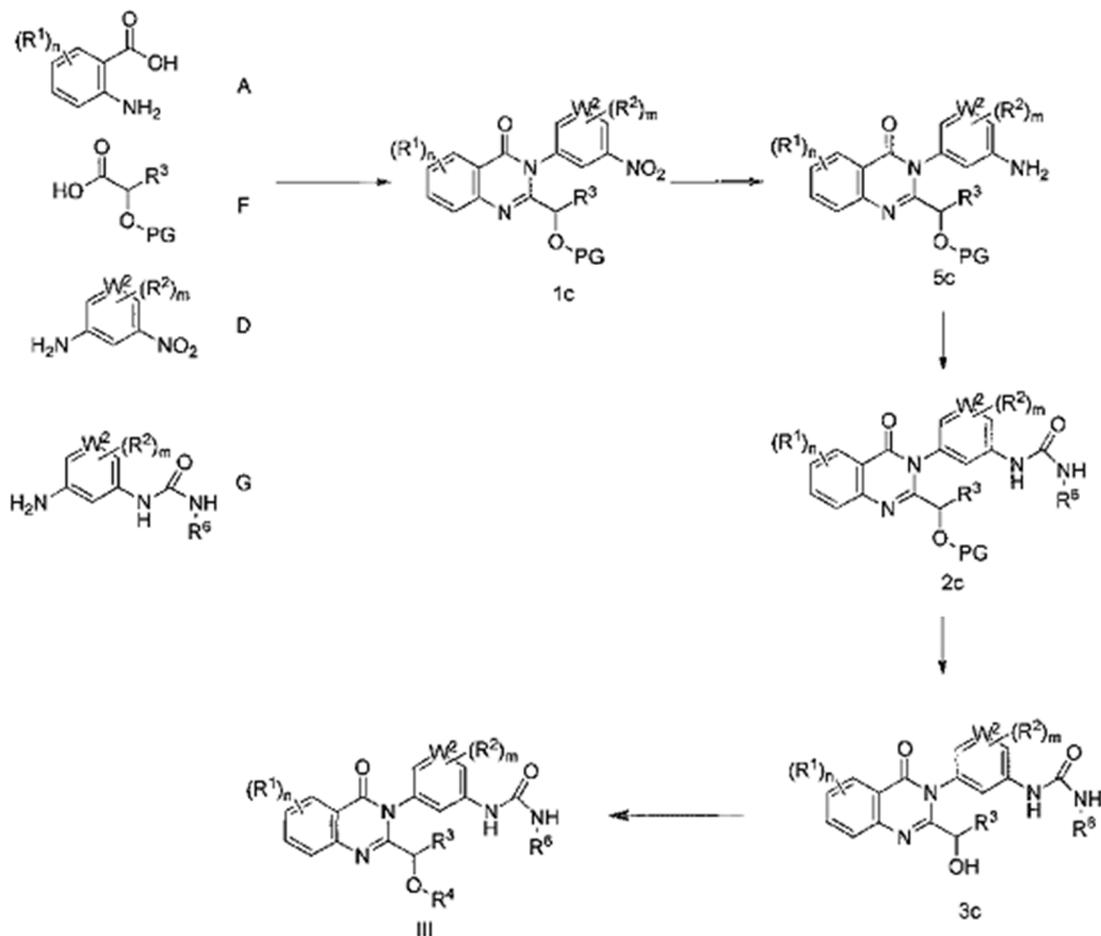
Preparación de un compuesto de Fórmula (2b)

55 **[0202]** El compuesto de Fórmula (5b) se disuelve en un disolvente adecuado y se trató con el isocianato apropiado o
 un cloroformiato. Los disolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, dioxano, THF, diclorometano y DMF. La
 reacción se realiza a temperaturas entre ambiente y 100°C entre 1 y 48 horas. El disolvente puede eliminarse a presión
 reducida y el producto puede purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, el compuesto
 60 de Fórmula (5b) puede hacerse reaccionar con cloroformiato de fenilo, cloroformiato de nitrofenilo o cloroformiato de
 pentafluorofenilo como se describió anteriormente, y posteriormente reaccionar con la amina apropiada. El disolvente
 puede eliminarse a presión reducida y el producto puede purificarse mediante métodos conocidos en la técnica.
 Alternativamente, el compuesto de Fórmula (5b) se puede hacer reaccionar con carbonil diimidazol seguido de la
 amina apropiada en un disolvente apropiado tal como DMSO o DMF a temperaturas entre ambiente y 100°C entre 1
 65 y 48 horas. El compuesto (2b) puede elaborarse y purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Para los
 isocyanatos que no están disponibles comercialmente, el isocianato puede preformarse haciendo reaccionar la amina
 o anilina deseada con trifosgeno, difosgeno o fosgeno en un solvente apropiado como benceno o tolueno a

temperaturas entre ambiente y 120°C entre 1 y 48 horas. La anilina deseada se agrega a la solución y se hace reaccionar a una temperatura entre ambiente y 100°C entre 1 y 24 horas. El compuesto deseado (2b) puede elaborarse y purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede formar un compuesto de Fórmula (2b) por reacción de los materiales de partida de Fórmula (A), (B) y (G) en las condiciones descritas para el paso 1. Los compuestos de Fórmula (3b) y (II) puede prepararse en base a los pasos correspondientes descritos en el Esquema de reacción I.

[0203] Ciertos compuestos de Fórmula (J), (Jb) o (III) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción III.

Esquema de reacción III



Preparación de un compuesto de Fórmula (5c)

[0204] Los compuestos de Fórmula (1c) se puede preparar de una manera similar a los de Fórmula (1b), pero usando el material de partida (F) en lugar del material de partida (B). PG representa un grupo protector adecuado tal como triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo. Los compuestos de Fórmula (5c) se pueden preparar usando el material de partida (E) en lugar del material de partida (D). Alternativamente, se puede preparar un compuesto de Fórmula (5c) reduciendo un compuesto de Fórmula (1c) en condiciones estándar, tal como disolviendo el material en un disolvente tal como etanol, acetato de etilo, THF o alguna mezcla, agregando un agente tal como SnCl₂ o limaduras de hierro y dejar reaccionar a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C. El tratamiento estándar y la purificación, si es necesario, dan el producto (5c).

Preparación de un compuesto de Fórmula (2c)

[0205] El compuesto de Fórmula (5c) se disuelve en un disolvente adecuado y se trató con el isocianato apropiado o un cloroformiato. Los disolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, dioxano, THF, diclorometano y DMF. La reacción se realiza a temperaturas entre ambiente y 100°C entre 1 y 48 horas. El disolvente puede eliminarse a presión reducida y el producto puede purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (5c) puede hacerse reaccionar con cloroformiato de fenilo, cloroformiato de nitrofenilo o cloroformiato de

pentafluorofenilo como se describió anteriormente, y posteriormente reaccionar con la amina apropiada. El disolvente puede eliminarse a presión reducida y el producto puede purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (5c) puede hacerse reaccionar con carbonilo diimidazol y la amina apropiada en un disolvente apropiado tal como DMSO o DMF a temperaturas entre ambiente y 100°C entre 1 y 48 horas. El compuesto deseado (2c) puede elaborarse y purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Para los isocianatos que no están disponibles comercialmente, el isocianato puede preformarse haciendo reaccionar la amina o anilina deseada con trifosgeno, difosgeno o fosgeno en un solvente apropiado como benceno o tolueno a temperaturas entre ambiente y 120°C entre 1 y 48 horas. La anilina deseada se agrega a la solución y se hace reaccionar a una temperatura entre ambiente y 100°C entre 1 y 24 horas. El compuesto (2c) puede elaborarse y purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede formar un compuesto de Fórmula (2c) por reacción de los materiales de partida de Fórmula (A), (F) y (G) en las condiciones descritas para el paso 1.

Preparación de un compuesto de Fórmula (3c)

[0206] El compuesto de Fórmula (2c) puede desprotegerse si el grupo protector es un sililo, disolviéndolo en un disolvente adecuado y tratando con el agente apropiado tal como piridina HF o fluoruro de tetrabutilamonio. Los disolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, dioxano y THF. La reacción se realiza a temperaturas entre 0°C y 100°C entre 15 minutos y 24 horas. La reacción puede elaborarse utilizando métodos estándar y purificarse mediante métodos conocidos en la técnica.

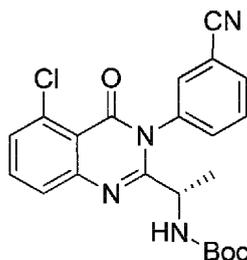
Preparación de un compuesto de Fórmula (III)

[0207] Los compuestos de Fórmula (III) se puede preparar por reacción de un alcohol de Fórmula (3c) con un poco de base, tal como NaHMDS, NaH, o LiHMDS, en un disolvente adecuado tal como éter o THF, seguido de la adición de un Cl-R⁴ adecuadamente sustituido a una temperatura entre ambiente y 80°C. La reacción puede elaborarse utilizando métodos estándar y purificarse mediante métodos conocidos en la técnica.

[0208] Después de la síntesis, los compuestos se pueden aislar en forma de una base libre o una sal de ácido trifluoroacético y se caracterizan además por RMN. Los compuestos resultantes y sus caracterizaciones de RMN pueden representar la base libre o la forma de sal. La relación del compuesto original y la sal correspondiente no se determina. Ejemplo 1. Preparación de un compuesto de Fórmula (1, 2, 3, o 5) (aquellos compuestos que no conducen a los compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan sólo con fines comparativos):

[0209]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) donde W² es CH, n es 1, R¹ es cloro, m es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es metilo:



Una mezcla de ácido 6-cloroantranílico (0,34 g, 2,0 mmol) y Boc-L-alanina (0,49 g, 2,6 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 45°C hasta que se volvió homogénea y luego se enfrió a temperatura ambiente, momento en el cual se añadió fosfito de difenilo (1,3 ml, 8,8 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 45°C, luego se trató con 3-aminobenzonitrilo (0,28 g, 2,4 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó durante la noche a 55°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con tolueno (20 ml), se lavó tres veces con solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía, usando una columna flash SilicaSep de 25 g, eluyendo hexanos a acetato de etilo al 65%. Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida para dar (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo) carbamato. ES/MS 425,2 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (1) utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1A y el Esquema de reacción I, II o III:

(S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

(S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-ciano-2-metilfenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

(S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)propil)carbamato;

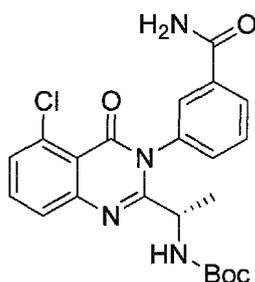
- (S)-terc-butilo((5-cloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo) (ciclopropil)metilo)carbamato;
- 5 (S)-terc-butilo(ciclopropilo(5,8-dicloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((5-cloro-3-(3-cianofenilo)-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo) (ciclopropil)metilo)carbamato;
- 10 (S)-terc-butilo 2-(5,8-dicloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)butilo)carbamato;
- 15 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((3-(3-cianofenilo)-5-(difluorometilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)(ciclopropil)methyl)carbamato;
- 20 (S)-terc-butilo((8-cloro-3-(3-cianofenilo)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((8-ciano-3-(3-cianofenilo)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo) (ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 25 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-cianofenilo)-5-(difluorometilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-3-(3-cianofenilo)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 30 (S)-terc-butilo(1-(8-ciano-3-(3-cianofenilo)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)propilo)carbamato;
- 35 (R)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- terc-butilo((1S,2S)-1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)-2-metilbutilo)carbamato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-aminofenil)-8-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-1-(3-(2-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 45 (2S,4S)-terc-butilo 2-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 50 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-amino-4-fluorofenil)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo 2-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 55 (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-bromo-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 60 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-5-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 65 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-5,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-5-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 5 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-5-metilo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 10 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-etilureido)fenilo)-7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-eloro-3-(2-cloro-5-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 15 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(5-(3-etilureido)-2-metilfenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato.
- 20 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (2S,4S)-terc-butilo 2-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato;
- 25 (S)-terc-butilo((3-(3-carbamoilo-5-fluorofenil)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((3-(5-carbamoilopiridin-3-ilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato; y
- 30 (S)-2-(1-((trisiopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-3-(3-nitrofenilo)quinazolina-4 (3H)-ona.

Ejemplo 2. Preparación de un compuesto de Fórmula (2a) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

[0210]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (2a) donde W² es CH, n es 1, R¹ es cloro, m es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es metilo:



Una mezcla de (S)-carbamato de terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-cianofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo) (0,68 g, 2,0 mmol) en EtOH/agua/tetrahidrofurano (18 ml, 10: 5: 3) se trató con hidrido (ácido dimetilfosfinoso kP) [hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (1% en moles, 0,02 mmol, 0,85 mg). La mezcla se agitó y calentó durante la noche a 80°C. La concentración de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamoilofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS 443,2 (M+H⁺)

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (2a) utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 2A y el Esquema de Reacción I:

- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamoilofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 65 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamoilo-2-metilfenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

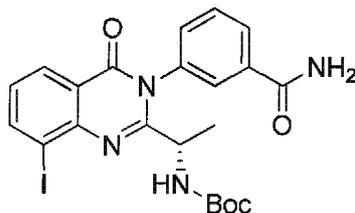
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)propilo)carbamato;
- 5 (S)-terc-butilo((3-(3-carbamólofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((3-(3-carbamólofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 10 (S)-terc-butilo((3-(3-carbamólofenilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo 2-(3-(3-carbamólofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-
carboxilato;
- 15 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)butilo)carbamato;
- 20 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((3-(3-carbamólofenilo)-5-(difluorometilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 25 (S)-terc-butilo((3-(3-carbamólofenilo)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)
(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo((3-(3-carbamólofenilo)-8-ciano-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
ilo)(ciclopropilo)metilo)carbamato;
- 30 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-5-(difluorometilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
ilo)propilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 35 (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-8-ciano-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)butilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamólofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)propilo)carbamato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-metilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-ureidofenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 45 (S)-terc-butilo 2-(3-(3-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-
ilo)fenilo)ureido)benzoato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(2-cloro-3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 50 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo 2-(2-(3-(3-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)
ureido)fenoxi)acetato; y
- 55 (S)-2-(3-(3-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-
ilo)fenilo)ureido)benzenosulfonato.

C. Preparación de un compuesto de Fórmula (2a) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es yodo, m es 0, R^5 es hidrógeno y R^3 es metilo:

60

65

5



10

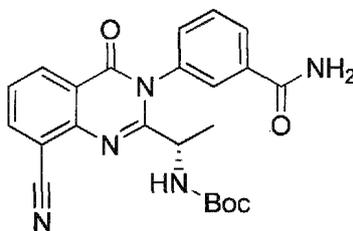
15

DPP (1,3 mL, 7 mmol) fue se añadió a una mezcla de 2-amino-3-ácido yodobenzoico (500 mg, 1,9 mmol), Boc-alanina (432 mg, 2,3 mmol) y piridina (1,4 ml, 17 mmol) y la solución resultante se calentó a 40°C. Después de agitar durante 4 horas, se añadió 3-aminobenzamida (311 mg, 2,3 mmol). Se permitió que la mezcla continuara agitando a 40°C durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (columna de 80 g, 0 - 100% EtOAc/hexano) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamoylphenilo)-8-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS 535,1 (M+H⁺).

20

D. Preparación de un compuesto de Fórmula (2a) donde W² es CH, n es 1, R¹ es ciano, m es 0, R⁵ es hidrógeno y R³ es metilo:

25



30

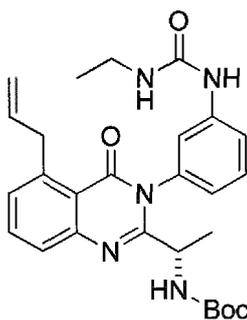
35

(S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamoylphenilo)-8-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato (0,42 g, 0,79 mmol) se combinó con cianuro de zinc (111 mg, 0,94 mmol) y tetrakis (PPh₃) Pd (0) (91 mg, 0,08 mmol) en NMP (3 ml). La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en EtOAc, se lavó 2 veces con agua. NaHCO₃, y adsorbido en aislado. La purificación sobre sílice (columna de 40 g, 0 - 100% EtOAc/hexano) proporcionó (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamoylphenilo)-8-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS 456,1 (M+Na).

40

E. Preparación de un compuesto de Fórmula (2b) donde W² es CH, n es 1, R¹ es alilo, m es 0, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es etilo y R³ es metilo:

45



50

55

60

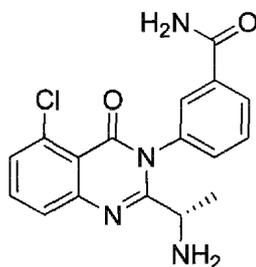
Una solución de (S)-terc-butilo(1-(5-bromo-3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato (1,0 g, 1,89 mmol), alilboronato de pinacol (0,60 ml, 3,21 mmol) y fluoruro de cesio (574 mg, 3,78 mmol) en dioxano (19 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadió tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (218 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 16 horas. Luego se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar material que se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexanos (20-100%) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-alil-3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS m/z = 491,1 (M+H⁺).

65

Ejemplo 3. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

[0211]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) en donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^5 es hidrógeno y R^3 es metilo:



Una solución de (S)-terc-butilo(1-(3-(3-carbamoylphenyl)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato (aproximadamente 1 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,75 ml). Después de toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar (S)-1-(3-(3-carbamoylphenyl)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etanaminio 2,2,2-trifluoroacetato. ES/MS 343,1 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (3) utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3A y el Esquema de reacción I:

- (S)-3-(2-(1-aminoetilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2- metilbenzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminopropil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5,8-dicloro-4-oxo-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminopropilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminobutilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminobutilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminoetilo)-8-cloro-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminoetilo)-8-ciano-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminopropilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-8-cloro-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-8-ciano-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminoetilo)-8-ciano-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminobutilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-aminopropilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (r)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 1-(3-(2-((1S,2S)-1-amino-2-metilbutilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;

- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 5 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(5-alil-2-(1-aminoetilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 10 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-4-oxo-5-(trifluorometilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 15 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 20 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-metilo-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 25 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-clorofenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-metilfenilo)-3-etilurea;
- 30 (S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(metilamino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-idrossipropilo)urea;
- 35 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-idrossipropilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-idrossipropilo)urea;
- 40 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-8-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-idrossipropilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-idrossipropilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)urea;
- 45 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(5-(terc-butilo)isoxazol-3-ilo)urea;
- 50 1-(3-(5-cloro-2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-ilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-N-((3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)carbamoilo)ciclopentanosulfonamida;
- (S)-N-((3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)carbamoilo)ciclopropanosulfonamida;
- 55 (S)-1-(5-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-fluorofenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(5-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-fluorofenilo)-3-isopropilurea;
- 60 (S)-1-(((1,3-dioxolan-2-ilo)metilo)-3-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)urea);
- (S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-metoxietilo)urea;
- (S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(piridin-2-ilo)urea;
- 65 (S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;

- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metilurea;
- 5 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea;
- (S)-2-(3-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido benzoico;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-clorofenilo)-3-etilurea;
- 10 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-2-(2-(3-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)fenoxi)ácido acético;
- (S)-2-(3-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido bencenosulfónico;
- 15 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)urea;
- 20 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,4-difluorofenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,6-diclorofenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)fenilo)urea;
- 25 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-cianofenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-metoxifenilo)urea;
- 30 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(o-tolil)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)fenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea;
- 35 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-cloropiridin-4-ilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metoxiurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(dimetilamino)etilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxietilo)urea;
- 45 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(piridin-3-ilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-fenilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclobutilurea;
- 50 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclohexilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopentilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-isopropilurea;
- 55 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-fluoroetilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(terc-butilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopropilurea;
- 60 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-propilurea;
- (r)-1-(3-(2-(1-amino-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi)propilo)urea;
- 65 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi)propilo)urea;

1-(3-(2-((S)-1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxiopropilo)urea;
 (S)-3-(3-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido propanoico;
 (r)-1-(3-(2-(1-amino-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-metoxipropilo)urea;
 (S)-2-(3-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)-2-ácido metilpropanoico;
 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-ilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-ilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(2-hidroxi)etilo)fenilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(metilsulfonilo)fenilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-aminoetilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-3-metilbutilo)urea;
 (S)-3-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-5-fluorobenzamida;
 (S)-5-(2-(amino (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo) nicotinamida; y
 (S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(pirrolidina-2-ilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea.

Ejemplo 4. Preparación de un compuesto de Fórmula (4) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

[0212]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (4) en donde R^{4a} es CN y X es Cl (2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo):



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 a agua (50 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹³C RMN (100 MHz, DMSO) 164,8, 162,6, 161,9, 115,8, 77,6. ES/MS m/z = 169,9 (M+H⁺).

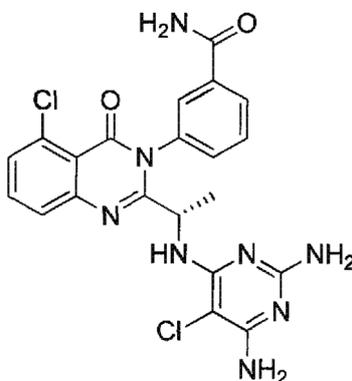
B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (4) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4A y el Esquema de reacción I:

5-cloro-6-fluoropirimidina-2,4-diamina;
 6-cloro-5-(metilsulfonilo)pirimidina-2,4-diamina;
 2-amino-4-cloro-6-(difluorometilo)pirimidina-5-carbonitrilo;
 6-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina-2,4-diamina; y
 2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carboxamida.

Ejemplo 5. Preparación de un compuesto de Fórmula (J), (I), (II) o (III) (aquellos compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

[0213]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^3 es metilo, R^4 es 2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo, y R^5 es hidrógeno (Compuesto 1):



Una suspensión de (S)-1-(3-(3-carbamóilofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etanaminio 2,2,2-trifluoroacetato (0,77 mmol) en isopropanol (6 ml) se trató con 2,6-diamino-5-cloro-4-fluoropirimidina (1,1 eq) y diisopropiletilamina (10 eq). La mezcla se agitó durante la noche a 115°C cuando se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC, eluyendo con acetonitrilo al 5%/agua al 95% (modificador de TFA al 0,1% en ambos solventes) a acetonitrilo al 70% durante 28 a 30 minutos. Las fracciones se concentraron y se liofilizaron para proporcionar (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,29 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,96 (m, 0,5H), 7,82 - 7,59 (m, 5,5 H), 7,53 (br, 2H), 7,47 (br, 2H), 4,77 (m, 1H), 1,36 (m, 3H). ES/MS 485,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

B. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5A, el Esquema de reacción I o el Esquema de reacción II:

(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 2). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,29 (s, 1H), 8,18 - 7,95 (m, 3H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,21 - 7,54 (m, 5H), 4,80 (m, 1H), 1,34 (m, 3H). ES/MS 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 3). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,24 (s, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 5H), 7,79 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 1,33 (m, 3H). ES/MS 510,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 4). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,22 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 3H), 7,55 - 7,44 (br, 4H), 4,84 (m, 1H), 1,37 (m, 3H). ES/MS 519,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-metilbenzamida (Compuesto 5). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,88 (s, 1H), 7,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,09 (s, 3 H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). ES/MS 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-metilbenzamida (Compuesto 6). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (br, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 2,07 (s, 3 H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 7). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,38 (s, 1H), 8,14 a 8,1 (m, 2H), 7,87 - 7,67 (m, 4H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,60-7,38 (br, 4H), 4,68 (m, 0,3H), 4,55 (m, 0,7H), 1,87 (m, 2H), 0,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 0,7H), 0,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2,3H). ES/MS 499,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

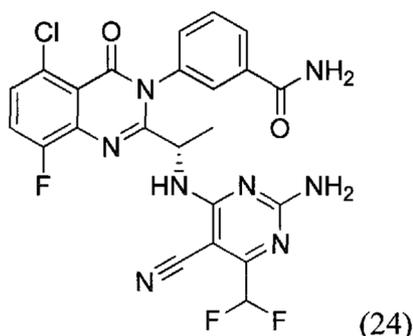
(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 8). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,37 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 4H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (br, 4H), 4,69 (m, 0,4H), 4,58 (m, 0,6H), 1,85 (m, 2H), 0,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 0,7 H), 0,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2,3 H). ES/MS 490,4 ($\text{M}+\text{H}^+$);

- 5 (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 9) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 3H), 7,86 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 4H), 7,61 (br, 1H), 7,55 (br, 1H), 4,59 (t, J = 7,6 Hz, 0,3H), 4,52 (t, J = 8,0 Hz, 0,7H), 1,43 (m, 0,8H), 1,30 (m, 0,2 H), 0,49 (m, 2H), 0,33 (m, 1H), 0,04 (m, 1H). ES/MS 502,4 (M+H⁺).
- 10 (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 10) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,30 (br, 4 H), 4,52 (t, J = 7,6 Hz, 0,3H), 4,48 (t, J = 8,4 Hz, 0,7H), 1,45 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,34 (m, 1H), 0,05 (m, 1H). ES/MS 511,3 (M+H⁺).
- 15 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 11). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,30 (br, 4 H), 4,71 (t, J = 7,6 Hz, 0,4H), 4,64 (t, J = 8,4 Hz, 0,6H), 1,44 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,37 (m, 1H), 0,12 (m, 1H). ES/MS 545,6 (M+H⁺).
- 20 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 12). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 - 8,9 (m, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,59-7,53 (m, 1 H), 7,45 - 7,18 (br, 3H), 4,76 (t, J = 7,2 Hz, 0,4H), 4,67 (t, J = 7,2 Hz, 0,6H), 1,41 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,35 (m, 1H), 0,13 (m, 1H). ES/MS 536,5 (M+H⁺).
- 25 (S)-3-(2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 13). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s ancho, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (bs, 1H), 4,76 (t, J = 8,0 Hz, 0,3H), 4,66 (t, J = 8,0 Hz, 0,7H), 2,36 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,53 - 0,42 (m, 2H), 0,23 (m, 0,8H), 0,10 (m, 0,2H). ES/MS 535,6 (M+H⁺).
- 30 (S)-3-(2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 14). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (s ancho, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 8,00 (m, 0,5H), 7,96 - 7,79 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,38 (bs, 1H), 4,62 (t, J = 8,0 Hz, 0,3H), 4,56 (t, J = 8,0 Hz, 0,7H), 2,35 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 1,57 (m, 0,7H), 1,47 (m, 0,3H), 0,61 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,18 (m, 0,8H), 0,06 (m, 0,2H). ES/MS 519,4 (M+H⁺).
- 35 (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 15). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (s, 0,5H), 8,04 - 7,95 (m, 3H), 7,85 - 7,73 (m, 3H), 7,72 - 7,60 (m, 5H), 7,54 (m, 1,5H), 4,62 (t, J = 7,6 Hz, 0,3H), 4,53 (t, J = 8,0 Hz, 0,7H), 1,43 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,33 (m, 1H), 0,05 (m, 1H). ES/MS 520,4 (M+H⁺).
- 40 (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 16). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (s, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,54 (br, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,22 (b, 1H), 4,58 (t, J = 7,6 Hz, 0,3H), 4,52 (t, J = 8,4 Hz, 0,7H), 1,47 (m, 1H), 0,57 - 0,48 (m, 2H), 0,36 (m, 1H), 0,07 (m, 1H). ES/MS 529,6 (M+H⁺).
- 45 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-(2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 17). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 3H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,39 (br, 1H), 7,11 (br, 1H), 4,77 (d, J = 7,2 Hz, 0,7H), 4,69 (m, 0,3H), 4,24 (m, 0,6H), 4,17 (m, 0,4H), 3,92 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,78 (m, 1H). ES/MS 536,1 (M+H⁺).
- 50 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 18). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,14 - 7,88 (m, 3H), 7,81 - 7,47 (m, 5H), 6,67-6,61 (m, 2H), 6,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 0,64 (m, 3H). ES/MS 524,1 (M+H⁺).
- 55 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 19). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,17 - 7,87 (m, 4H), 7,80 - 7,62 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 6,27 a 6,8 (m, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (td, J = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 0,69 - 0,59 (m, 3H). ES/MS 535,1 (M+H⁺).
- 60 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 20). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 - 7,84 (m, 3H), 7,77 - 7,26 (m, 3H), 6,71 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 4,93 - 4,51 (m, 1H), 1,89 - 1,47 (m, 2H), 1,24 (td, J = 14,0, 13,0, 8,4 Hz, 1H), 0,94 (dt, J = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 0,48 (dt, J = 27,0, 7,3 Hz, 3H). ES/MS 538,1 (M+H⁺).
- 65 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 21). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50-8,21 (m, 1H), 8,19 - 7,97 (m, 2H),

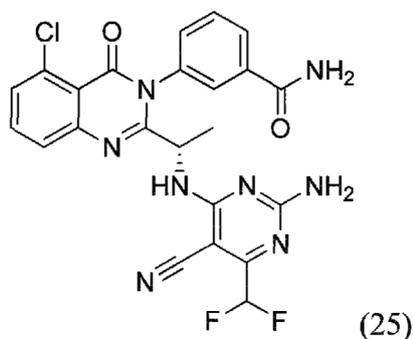
8,02 - 7,63 (m, 3H), 7,63 - 7,24 (m, 1H), 6,34 - 5,92 (m, 2H), 5,79 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,69 (td, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,50 - 0,77 (m, 2H), 0,70 - 0,31 (m, 3H). ES/MS 547,1 (M+H⁺).

(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 22). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 - 8,18 (m, 2H), 8,18 - 7,91 (m, 2H), 7,90 - 7,43 (m, 5H), 6,66 (m, 4H), 4,67 (m, 1H), 1,91 - 1,41 (m, 2H), 1,34 - 0,74 (m, 2H), 0,63 - 0,27 (m, 3H). ES/MS 504,1 (M+H⁺).

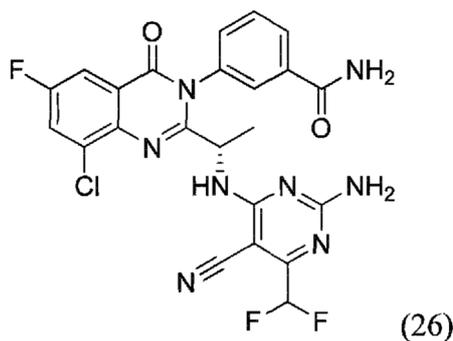
(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 23). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45-8,19 (m, 2H), 8,19 - 7,93 (m, 2H), 7,91 - 7,66 (m, 3H), 7,63-7,36 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 6,11 - 5,79 (m, 3H), 4,76 - 4,48 (m, 1H), 1,83 - 1,49 (m, 2H), 1,38 - 0,75 (m, 2H), 0,44 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ES/MS 513,1 (M+H⁺).



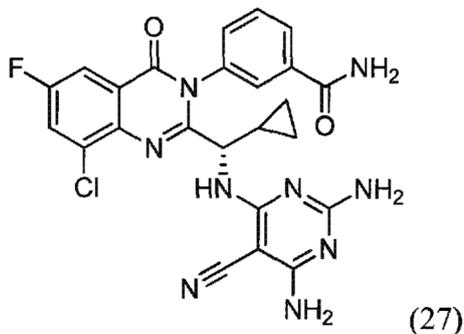
(S)-3-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 24). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,93 - 7,65 (m, 5H), 7,65 - 7,43 (m, 3H), 6,81 - 6,50 (m, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 1,40 - 1,34 (m, 3H). ES/MS 529,1 (M+H⁺).



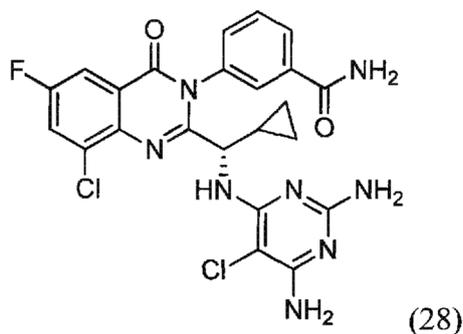
(S)-3-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 25). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,85 - 7,46 (m, 8H), 6,81 - 6,51 (m, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 3H). ES/MS 511,1 (M+H⁺).



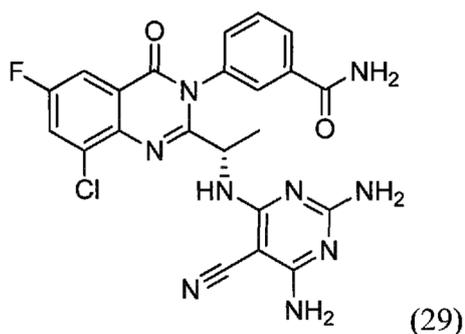
(S)-3-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-cloro-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 26). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,20 a 8,11 (m, 2H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,94-7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,58 (m, 3H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 6,82 - 6,49 (m, 1H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 3H). ES/MS 529,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(S)-3-(8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 27). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,21 a 8,9 (m, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,85 - 7,70 (m, 1H), 7,66-7,53 (m, 0H), 6,72 (s, 4H), 6,62 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 1,28 - 1,10 (m, 4H). ES/MS 520,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

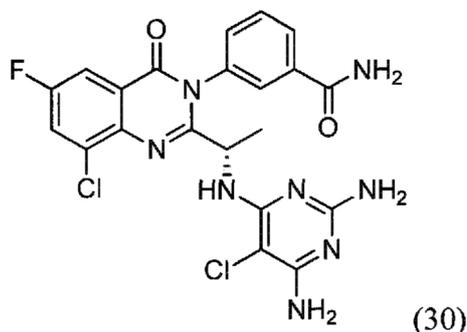


(S)-3-(8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 28). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,15 - 7,90 (m, 1H), 7,82 - 7,52 (m, 1H), 6,14 - 5,97 (m, 1H), 5,72 - 5,66 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,77 - 4,63 (m, 4H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,97 (dd, $J = 2,6, 1,7$ Hz, 1H), 1,25 - 1,03 (m, 4H). ES/MS 529,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

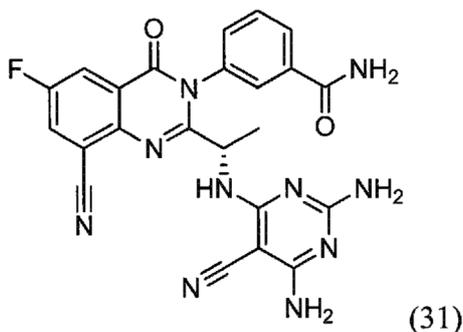


(S)-3-(8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 29). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 2H), 8,18 a 8,9 (m, 1H), 8,02 - 7,98

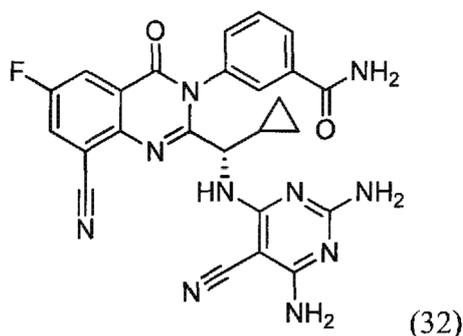
(m, 1H), 7,86-7,68 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 0H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 4H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ES/MS 594,1 (M+H⁺).



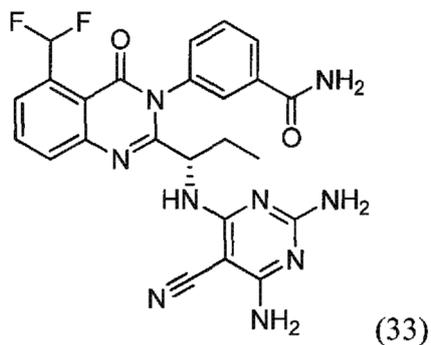
(S)-3-(8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 30). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (s, 2H), 8,22 - 8,00 (m, 2H), 7,84 - 7,52 (m, 0H), 7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 31,9$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,70 (dp, $J = 9,3, 6,8$ Hz, 4H), 1,29 (m, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ES/MS 503,1 (M+H⁺).



(S)-3-(8-ciano-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (ddd, $J = 13,3, 8,3, 3,0$ Hz, 2H), 8,29 (s, 2H), 8,19 - 8,10 (m, 0H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 0H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 7,1$ Hz, 0H), 6,63 (s, 4H), 6,54 (s, 0H), 6,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 0H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 1,37 (m, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ES/MS 485,1 (M+H⁺).

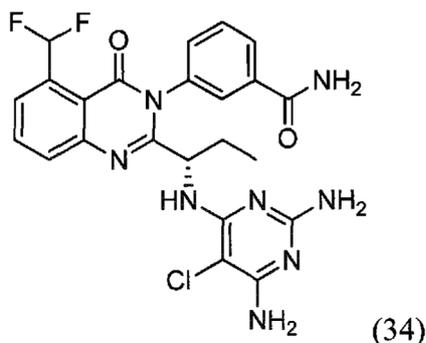


(S)-3-(8-ciano-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 32). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (ddd, $J = 13,0, 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,20 (q, $J = 1,4$ Hz, 0H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (s, 0H), 7,96 - 7,91 (m, 0H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,68 (s, $J = 8,8, 7,5$ Hz, 4H), 1,29 - 1,15 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 5H). ES/MS 511,1 (M+H⁺).



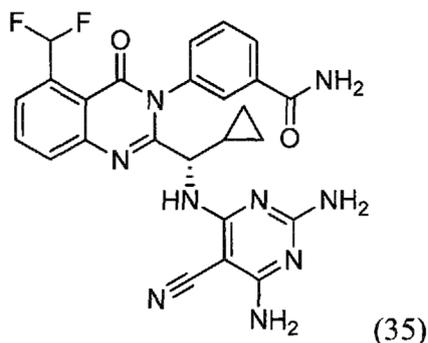
20

(S)-3-(2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 33). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,37 (s, 2H), 8,18 - 7,94 (m, 2H), 7,91 - 7,62 (m, 2H), 6,73 - 6,57 (m, 3H), 4,53-4,43 (m, 4H), 1,88 - 1,65 (m, 1H), 1,28 - 1,23 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 3H). ES/MS 506,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



40

(S)-3-(2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 34). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,36 (s, 2H), 8,22 - 7,93 (m, 4H), 7,90 - 7,63 (m, 2H), 6,03 (d, $J = 22,7$ Hz, 1H), 4,42 (td, $J = 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,71 (dt, $J = 14,6, 7,9$ Hz, 2H), 0,64 (td, $J = 7,2, 4,6$ Hz, 3H). ES/MS 515,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



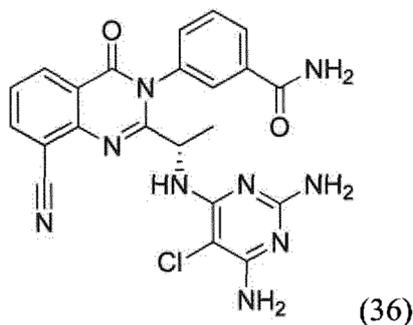
60

(S)-3-(2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 35). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,36 (s, 2H), 8,20 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,18 hasta 8,12 (m, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,90 - 7,69 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 22,7$ Hz, 3H), 4,42 (td, $J = 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,71 (dt, $J = 14,6, 7,9$ Hz, 1H), 0,64 (td, $J = 7,2, 4,6$ Hz, 4H). ES/MS 518,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

10

15



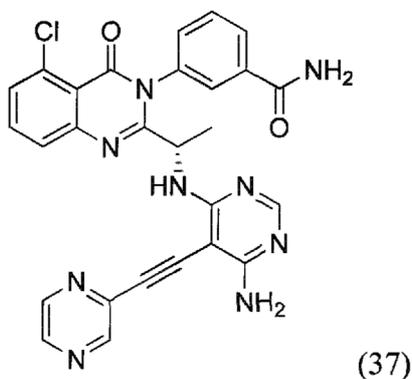
20

(S)-3-(8-ciano-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 36). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,49-8,29 (m, 2H), 8,25 - 7,87 (m, 3H), 7,83 - 7,16 (m, 8H), 4,95-4,80 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 3H). ES/MS 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

30

35



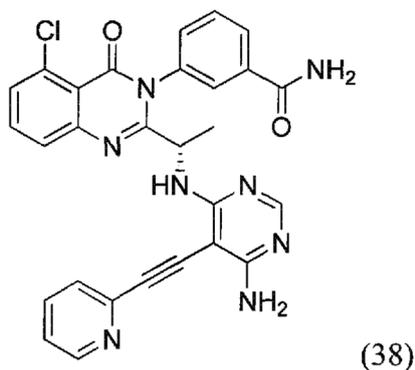
40

(S)-3-(2-(1-((6-amino-5-(pirazin-2-iletinilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 37). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,03 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,77 (td, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,24 - 7,94 (m, 4H), 7,92 - 7,71 (m, 3H), 7,70 - 7,41 (m, 5H), 4,78 (dt, $J = 32,1, 6,7$ Hz, 1H), 1,36 (dd, $J = 6,7, 5,0$ Hz, 3H). ES/MS 538,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45

50

55



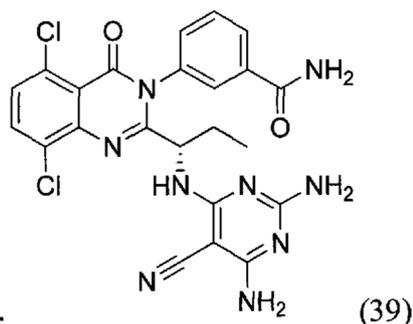
60

(S)-3-(2-(1-((6-amino-5-(piridin-2-iletinilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 38). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,74 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,19 - 7,94 (m, 5H), 7,86 (m, 3H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,65 - 7,40 (m, 4H), 4,85 (q, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 4,75 (t, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 1,38 (ddd, $J = 6,6, 3,6, 1,2$ Hz, 3H). ES/MS 537,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65

5

10



15

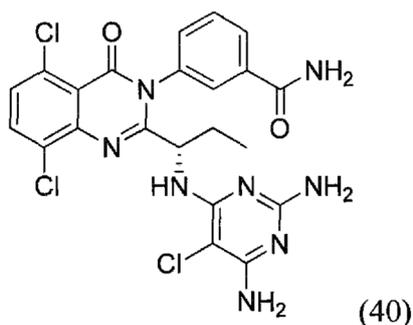
(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 39). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,30 (s, 1H), 8,15 a 8,4 (m, 2H), 8,01 - 7,86 (m, 2H), 7,82-7,57 (m, 4H), 7,53 (dd, $J = 13,3, 8,5$ Hz, 2H), 6,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,80 - 4,41 (m, 1H), 1,83 - 1,47 (m, 2H), 0,64 (dt, $J = 19,9, 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 525,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25

30

35



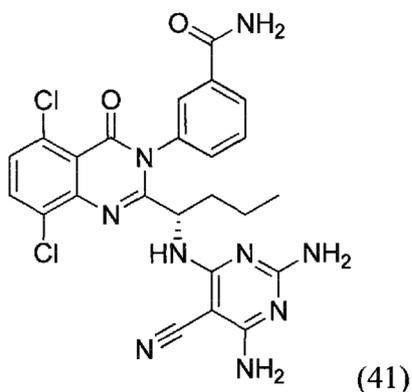
40

(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 40). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 - 7,85 (m, 3H), 7,85 - 7,61 (m, 3H), 7,51 (dd, $J = 12,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,05 (t, $J = 23,8$ Hz, 5H), 4,69 - 4,23 (m, 1H), 1,88 - 1,40 (m, 2H), 0,77 - 0,54 (m, 3H). ES/MS 534,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45

50

55



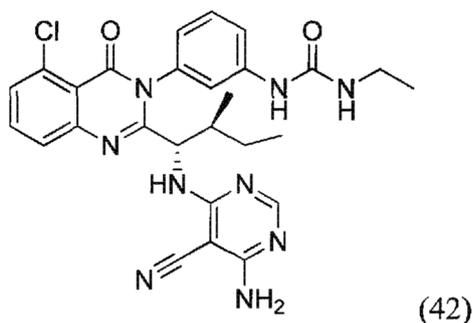
60

(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 41). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 - 7,84 (m, 3H), 7,77 - 7,26 (m, 3H), 6,71 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 4,93 - 4,51 (m, 1H), 1,89 - 1,47 (m, 2H), 1,24 (td, $J = 14,0, 13,0, 8,4$ Hz, 1H), 0,94 (dt, $J = 14,8, 7,5$ Hz, 1H), 0,48 (dt, $J = 27,0, 7,3$ Hz, 3H). ES/MS 539,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65

5

10



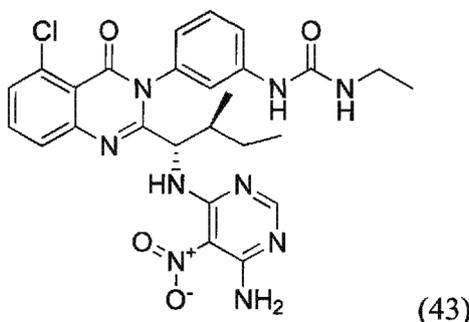
15

1-(3-(2-((1S,2S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)-2-metilbutilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 42). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 (d, $J = 63,1$ Hz, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,70 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,17 (m, 4H), 7,00 - 6,76 (m, 1H), 6,76 - 6,59 (m, 1H), 6,24 - 6,07 (m, 1H), 4,96 (dt, $J = 33,2, 8,2$ Hz, 1H), 3,19 - 2,99 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 1H), 1,30 - 1,18 (m, 1H), 1,05 (td, $J = 7,2, 4,5$ Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 1H), 0,82 - 0,68 (m, 6H). ES/MS 546,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25

30



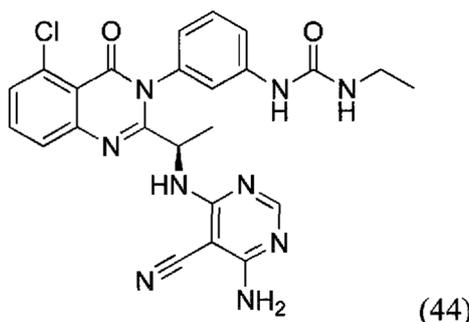
35

1-(3-(2-((1S,2S)-1-((6-amino-5-nitropirimidin-4-ilo)amino)-2-metilbutilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 43). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (dd, $J = 32,6, 8,6$ Hz, 1H), 8,71 - 8,55 (m, 3H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,77 (tdd, $J = 8,1, 5,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 3H), 7,51 - 7,30 (m, 2H), 7,06 - 6,85 (m, 1H), 6,26 - 6,12 (m, 1H), 5,26 - 4,98 (m, 1H), 3,18 - 2,97 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,50 (m, 1H), 1,10 - 0,90 (m, 4H), 0,76 (ddd, $J = 18,9, 14,5, 7,0$ Hz, 6H). ES/MS 566,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

45

50

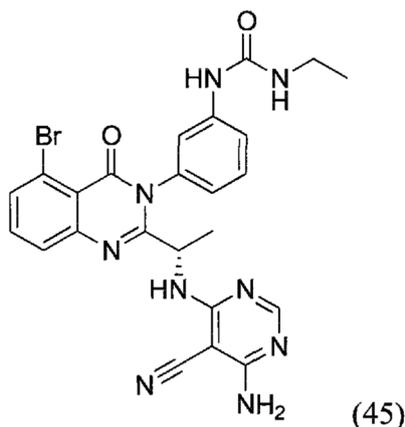


55

(R)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 44). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 - 8,56 (m, 1H), 7,99 (dd, $J = 47,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,67 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,22 (m, 5H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 6,20 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,87 - 4,62 (m, 1H), 3,10 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,05 (tt, $J = 7,1, 1,3$ Hz, 3H). ES/MS 504,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

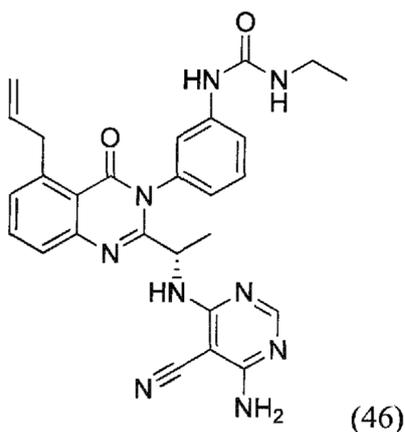
60

65



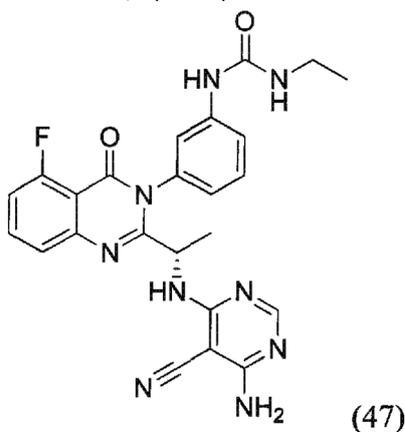
20

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 45). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 0,5H), 8,58 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,81 - 7,71 (m, 1H) 7,67 - 7,49 (m, 3H), 7,41 - 7,17 (m, 4H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,21 - 6,13 (m, 1H), 4,82 - 4,60 (m, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 1,38 - 1,32 (m, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 3H). ES/MS 548,1 (M+H⁺).



40

(S)-1-(3-(5-allyl-2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 46). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 0,5H), 8,61 (s, 0,5H), 8,04 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H), 7,83-7,65 (m, 3H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,23 (m, 3H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,22 - 6,11 (m, 1H), 6,05 - 5,91 (m, 1H), 5,02 - 4,91 (m, 2H), 4,85 - 4,65 (m, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 3H), 1,06 - 1,00 (m, 3H). ES/MS 510,2 (M+H⁺).



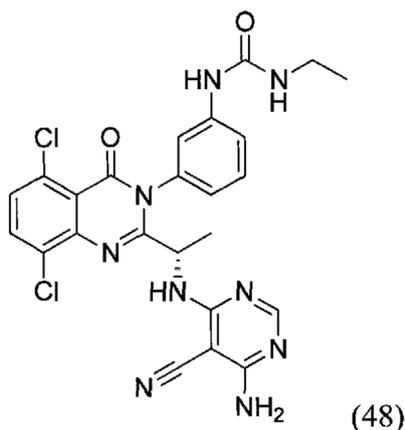
60

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 47). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 0,5H), 8,60 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 7,91 (s, 0,5H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,68 - 7,23 (m, 5H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,24 - 6,15 (m, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 3H), 1,05 - 1,00 (m, 3H). ES/MS 488,2 (M+H⁺).

5

10

15



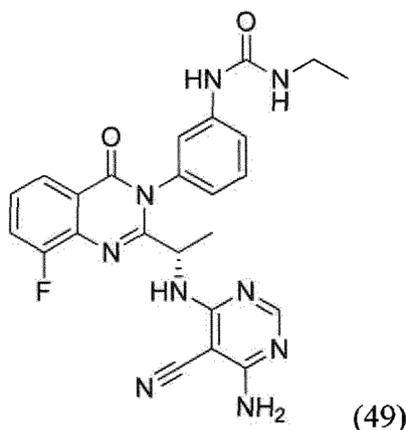
20

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 48). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 0,5H), 8,60 (s, 0,5H), 8,02 - 7,89 (m, 2H), 7,71 - 7,51 (m, 4H), 7,52 - 7,23 (m, 3H), 7,05 - 6,91 (m, 1H), 6,25 - 6,13 (m, 1H), 4,96 - 4,77 (m, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 3H), 1,07 - 1,00 (m, 3 H). ES/MS 538,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

30

35



40

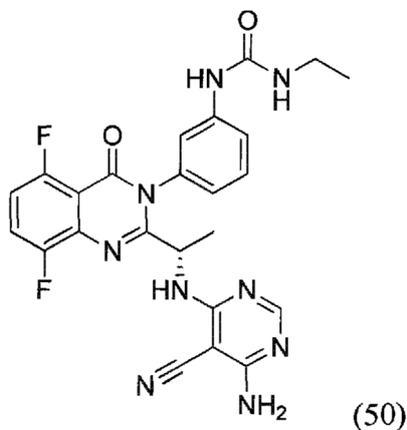
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 49). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 0,5H), 8,63 (s, 0,5H), 8,04 (s, 0,5H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,91 (s, 0,5H), 7,89 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,26 (m, 3H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,25 - 6,15 (m, 1H), 4,92 - 4,72 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 1,43 - 1,37 (m, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 3H). ES/MS 488,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45

50

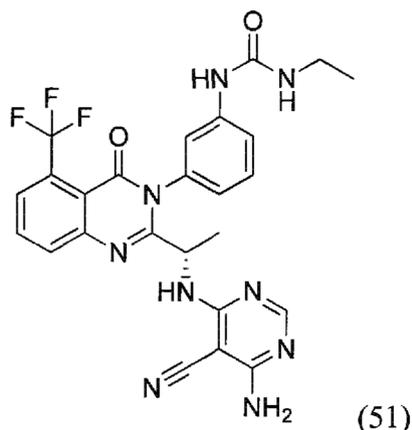
55

60



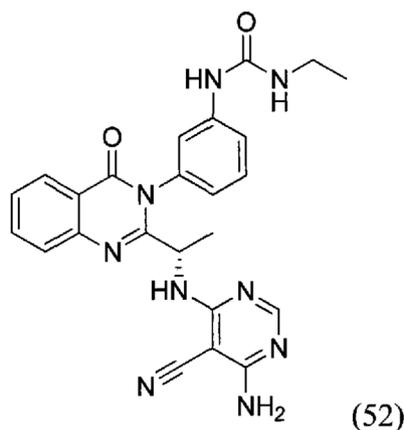
65

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 50). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 0,5H), 8,63 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H), 7,86 - 7,57 (m, 3H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,26 - 6,15 (m, 1H), 4,89 - 4,66 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 3H), 1,08 - 1,03 (m, 3H). ES/MS 506,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



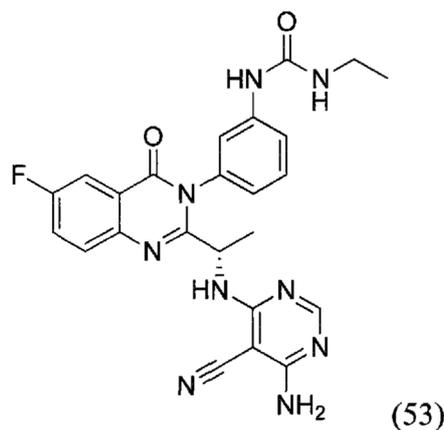
20

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxo-5-(trifluorometilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 51). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 0,5H), 8,64 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 8,01-7,93 (m, 3H), 7,91 - 7,82 (m, 1 H), 7,72 (br s, 1 H), 7,63 - 7,59 (m, 0,5H), 7,50 - 7,26 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 1H), 6,26 - 6,17 (m, 1H), 4,91 - 4,68 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 3H). ES/MS 538,2 (M+H⁺).



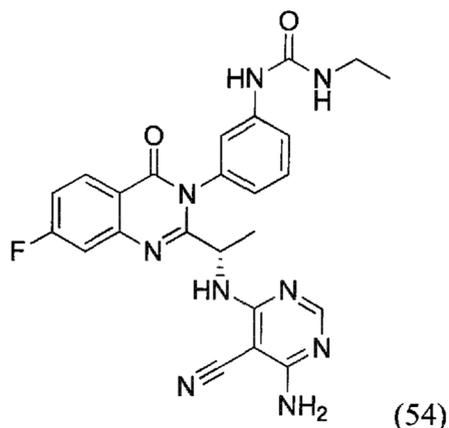
45

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 52). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 0,5H), 8,64 (s, 0,5H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,07 (s, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,90 - 7,66 (m, 3H), 7,62 - 7,26 (m, 5H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 6,28 - 6,16 (m, 1H), 4,93 - 4,73 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 1,43 - 1,37 (m, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 3H). ES/MS 470,2 (M+H⁺).



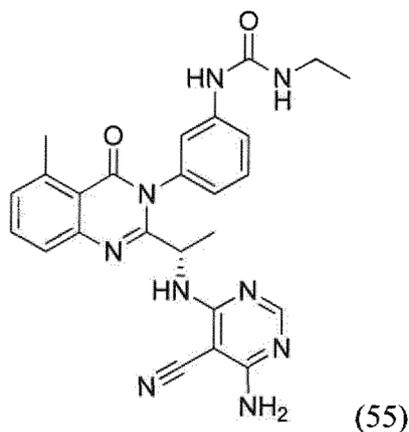
65

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 53). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 0,5H), 8,62 (s, 0,5H), 8,04 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H), 7,85-7,56 (m, 5H), 7,45 - 7,25 (m, 3H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,25 - 6,16 (m, 1H), 4,91 - 4,72 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 1,42 - 1,37 (m, 3H), 1,08 - 1,01 (m, 3H). ES/MS 488,2 (M+H⁺).



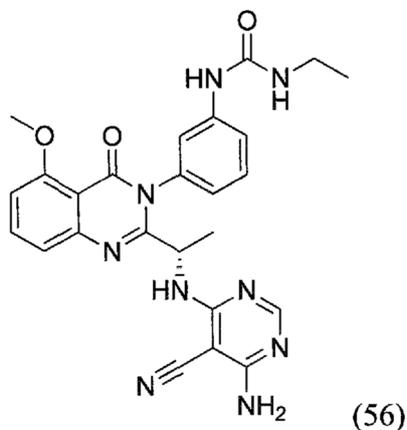
20

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 54). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 0,5H), 8,62 (s, 0,5H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 8,06 - 7,56 (m, 3H), 7,50 - 7,25 (m, 5H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,25 - 6,16 (m, 1H), 4,89 - 4,66 (m, 1H), 3,17 - 3,04 (m, 3H), 1,42 - 1,37 (m, 3H), 1,08 - 1,01 (m, 3H). ES/MS 488,2 (M+H⁺).



40

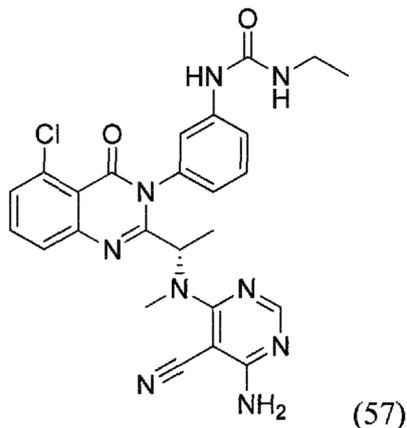
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-metilo-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 55). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 0,5H), 8,63 (s, 0,5H), 8,07 (s, 0,5H), 7,96 (s, 0,5H), 7,93 - 7,65 (m, 2H), 7,60 - 7,26 (m, 6H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,26 - 6,15 (m, 1H), 4,88 - 4,68 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,40 - 1,36 (m, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 3H). ES/MS 484,2 (M+H⁺).



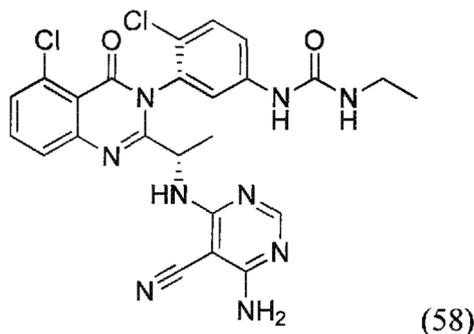
65

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 56). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 0,5H), 8,60 (s, 0,5H), 8,07 (s, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,54 - 7,26 (m, 5H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m,

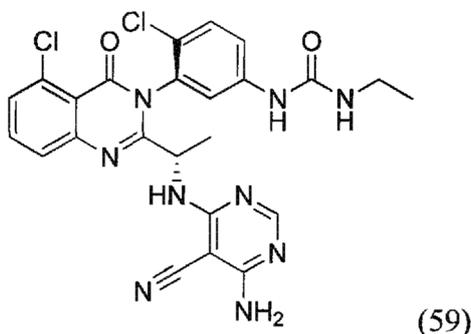
1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 4,85 - 4,64 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 3H). ES/MS 500,2 (M+H⁺).



20 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo) (metilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 57). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 7,83 - 7,47 (m, 5H), 7,27 - 6,72 (m, 4H), 6,18 - 6,03 (m, 1H), 5,81 - 5,57 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 5H), 1,43 - 1,37 (m, 3H), 1,06 - 1,00 (m, 3 H). ES/MS 518,1 (M+H⁺).



40 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-clorofenilo)-3-etilurea (Compuesto 58). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (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), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,21 - 6,16 (m, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 3,07 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ES/MS 552,1 (M+H⁺).

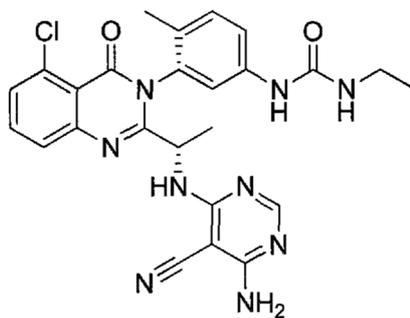


60 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-clorofenilo)-3-etilurea (Compuesto 59). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,76 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 5,18 - 5,09 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ES/MS 552,1 (M+H⁺).

65

5

10



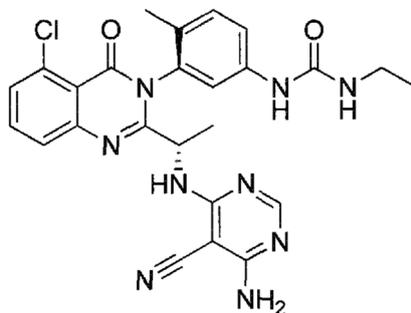
(60)

15

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-metilfenilo)-3-etilurea (Compuesto 60). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,38 (br s, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 6,15 (br s, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ES/MS 518,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25



(61)

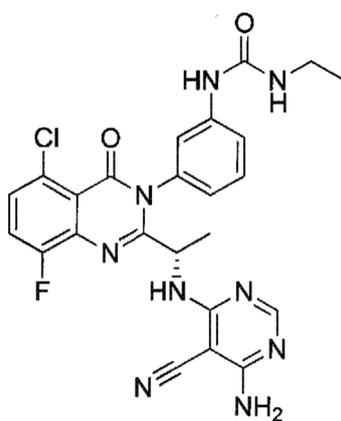
35

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-metilfenilo)-3-etilurea (Compuesto 61). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,70 - 7,68 (m, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,57 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,39 (br s, 2H), 7,30 (dt, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,13 - 6,05 (m, 1H), 4,89 - 4,77 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 - 0,98 (m, 3H). ES/MS 518,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

45

50



(62)

55

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 62). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 0,5H), 8,56 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69-7,45 (m, 3H), 7,40 - 7,18 (m, 4H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,19 - 6,09 (m, 1H), 4,83 - 4,57 (m, 1H), 3,10 - 2,96 (m, 2H), 1,35 - 1,29 (m, 3H), 1,02 - 0,96 (m, 3H). ES/MS 522,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

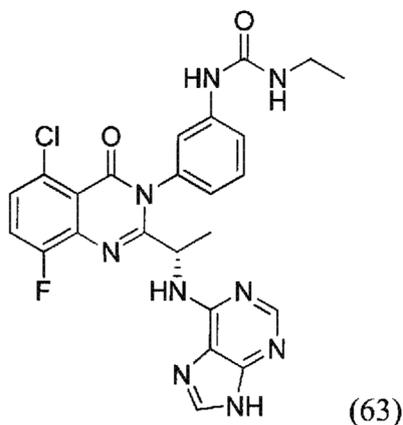
60

65

5

10

15



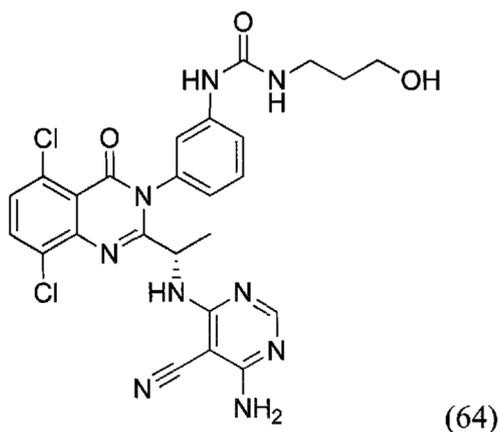
20

(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 63). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72-8,60 (m, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 2H), 7,95 (s, 0,5H), 7,73 - 7,65 (m, 1,5H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,44 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 6,28 - 6,15 (m, 1H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 1,54 - 1,50 (m, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 3H). ES/MS 522,1 (M+H⁺).

25

30

35



40

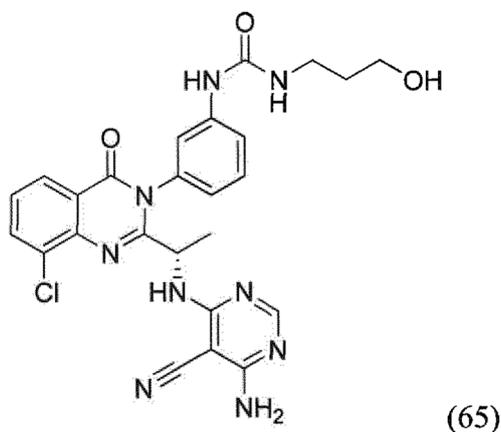
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxipropilo)urea (Compuesto 64). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,07 (s, 0,5H), 7,99-7,92 (m, 1,5H), 7,77 - 7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,23 (m, 2H), 7,06 - 6,91 (m, 1H), 6,29 (br s, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 1,41 - 1,35 (m, 3H). ES/MS 568,1 (M+H⁺).

45

50

55

60



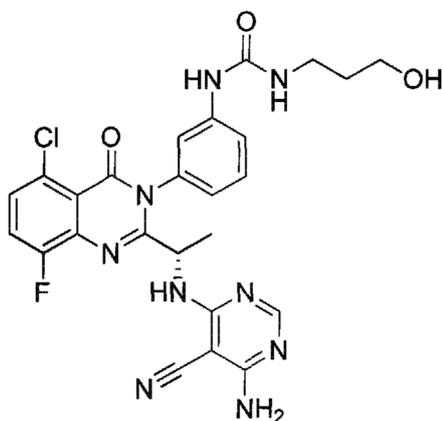
65

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxipropilo)urea (Compuesto 65). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,12 - 7,93 (m, 3H), 7,84 (br s, 1H), 7,73 - 7,48 (m, 3H), 7,45 - 7,23 (m, 2H), 7,06 - 6,92 (m, 1H), 6,29 (br s, 1H), 5,02 - 4,85 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,43 - 1,38 (m, 3H). ES/MS 534,1 (M+H⁺).

5

10

15



(66)

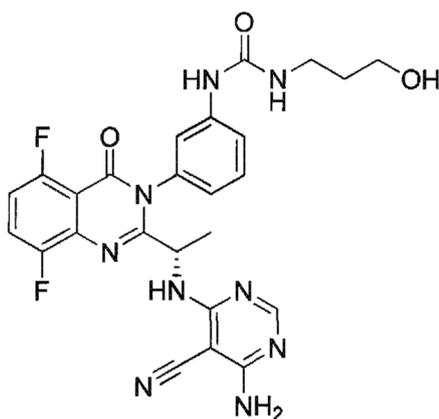
20

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxiopropilo)urea (Compuesto 66). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 7,95 (d, $J = 1,3$ Hz, 0,5H), 7,80 (s, 0,5H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 4,89 - 4,67 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,42 - 1,36 (m, 3H). ES/MS 552,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

30

35



(67)

40

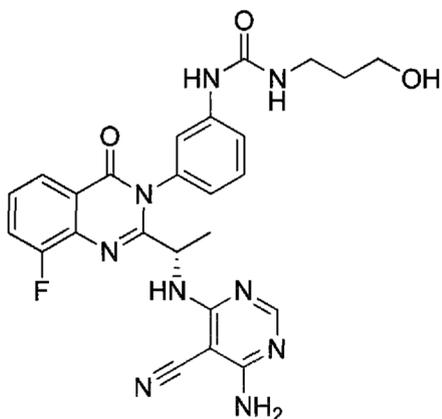
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxiopropilo)urea (Compuesto 67). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (br s, 0,5H), 8,41 (s, 0,5H), 8,17 - 8,08 (m, 1,5H), 7,98 (br s, 0,5H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,68 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,25 (m, 3H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 1,42 - 1,36 (m, 3H). ES/MS 536,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45

50

55

60

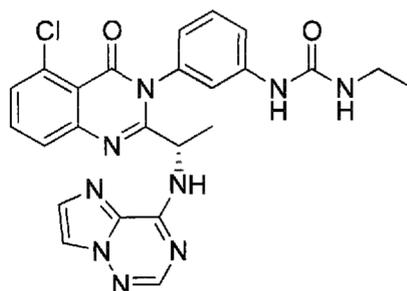


(68)

65

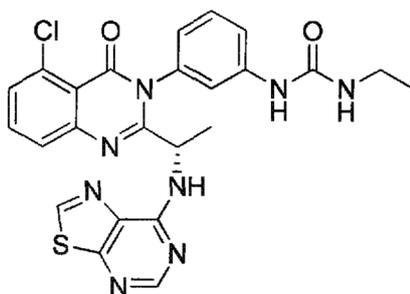
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxiopropilo)urea (Compuesto 68). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 0,5H), 8,41 (s, 0,5H), 8,14 (br s, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,82-7,47 (m, 3H), 7,42 - 7,25 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,31 (br s, 1H), 4,95 -

4,75 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 1,71 - 1,52 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 3H). ES/MS 518,1 (M+H⁺).



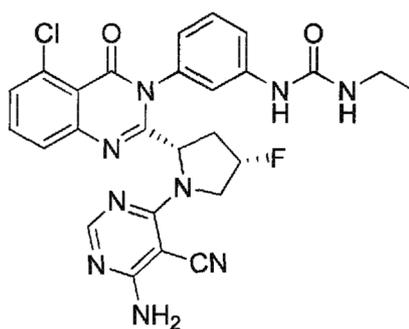
(71)

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 71). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,87 (t, J = 2,0, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 8,0, 8,0, 6,6 Hz, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,17 (t, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,91 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 4,81 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,48 (m, 6H), 1,04 (m, 6H). ES/MS 504,2 (M+H⁺).



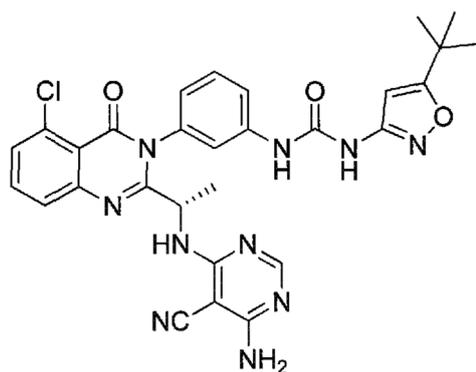
(72)

(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolopirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 72). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 7,17 (t, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,90 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,04 (m, 6H). ES/MS 521,2 (M+H⁺).



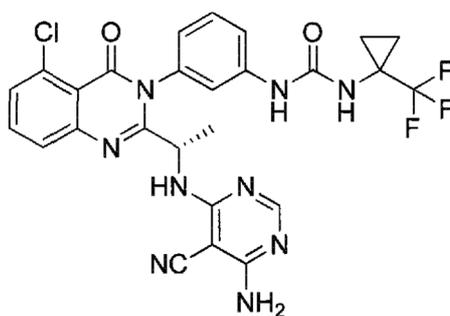
(73)

1-(3-(2-((2S,4S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)-4-fluoropirrolidin-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 73). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 12,1, 10,0, 7,9 Hz, 3H), 7,39 (dt, J = 13,9, 7,3 Hz, 2H), 7,17 - 6,99 (m, 1H), 6,21 (m, 2H), 5,58 - 5,20 (m, 1H), 4,92 (m, J = 37,4 Hz, 1H), 4,50 - 3,93 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 11,1, 5,7 Hz, 2H), 2,42 - 2,13 (m, 2H), 1,03 (q, J = 7,2 Hz, 3H). ES/MS 548,2 (M+H⁺).



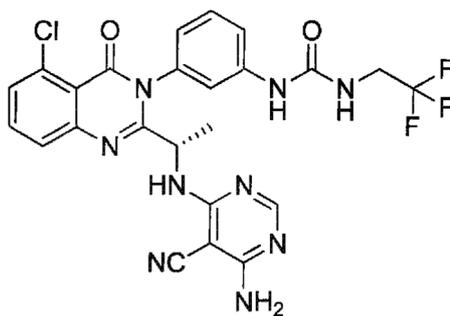
(74)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(5-(terc-butilo)isoxazol-3-ilo)urea (Compuesto 74). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 35,9$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 19,9$ Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (ddd, $J = 7,9, 3,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (ddt, $J = 16,8, 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,80 (dq, $J = 35,7, 6,8$ Hz, 1H), 1,37 (dd, $J = 6,7, 2,8$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 9H). ES/MS 599,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(75)

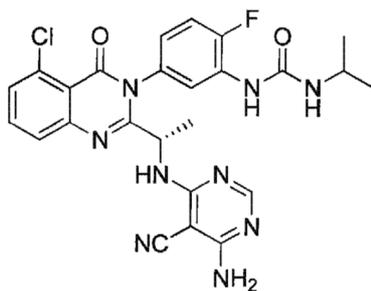
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)urea (Compuesto 75). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 36,0$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 2H), 7,66 - 7,48 (m, 2H), 7,49 - 7,23 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,05 (ddt, $J = 12,5, 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 4,73 (dq, $J = 57,5, 6,8$ Hz, 1H), 1,36 (dd, $J = 6,8, 4,2$ Hz, 3H), 1,27 - 1,17 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H). ES/MS 584,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(76)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea (Compuesto 76). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 32,1$ Hz, 1H), 7,85 - 7,67 (m, 2H), 7,69 - 7,48 (m, 3H), 7,49 - 7,20 (m, 3H), 7,13 - 6,99 (m, 1H), 6,83 (dt, $J = 13,7, 6,5$ Hz, 1H), 4,74 (dt, $J = 53,3, 6,7$ Hz, 1H), 4,02 - 3,77 (m, 2H), 1,36 (dd, $J = 6,8, 4,5$ Hz, 3H). ES/MS 558,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



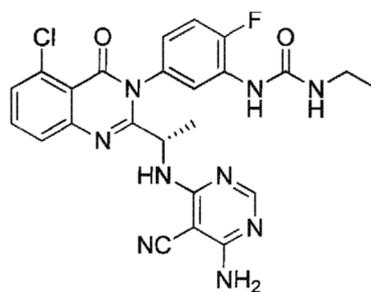
(77)

10

15

(S)-1-(5-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-fluorofenilo)-3-isopropilurea (compuesto 77). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,36-7,97 (m, 2H), 7,71 (td, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,65 (ddd, $J = 8,2, 3,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 7,7, 2,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 13,1, 10,7, 8,6$ Hz, 1H), 7,16 (dddd, $J = 24,1, 8,6, 4,2, 2,6$ Hz, 1H), 5,11 - 4,89 (m, 2H), 1,54 (dd, $J = 9,7, 6,8$ Hz, 3H), 1,42 - 1,22 (m, 6H). ES/MS 537,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20



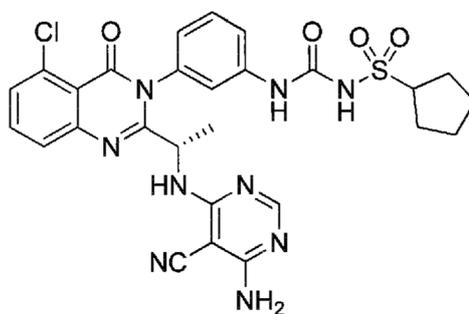
(78)

25

30

(S)-1-(5-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-fluorofenilo)-3-etilurea (Compuesto 78). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,48-8,07 (m, 2H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,29 (td, $J = 10,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,17 - 6,95 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,24 - 3,19 (m, 2H), 1,55 (dd, $J = 11,9, 6,8$ Hz, 3H), 1,14 (td, $J = 7,3, 3,6$ Hz, 3H). ES/MS 522,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35



(79)

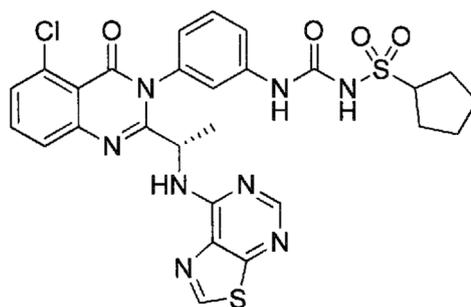
40

45

50

(S)-N-((3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)carbamoilo)ciclopentanosulfonamida (Compuesto 79). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,13 (d, $J = 27,9$ Hz, 1H), 8,08 - 7,91 (m, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 1H), 5,15 - 4,91 (m, 1H), 4,22 - 3,87 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 3H), 1,83 - 1,61 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). ES/MS 608,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

55

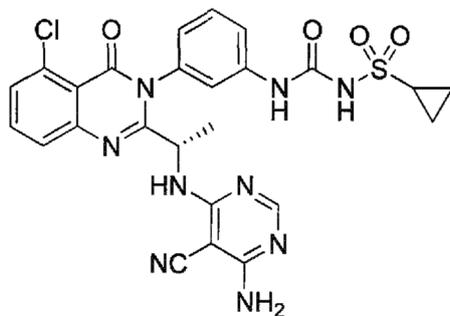


(80)

60

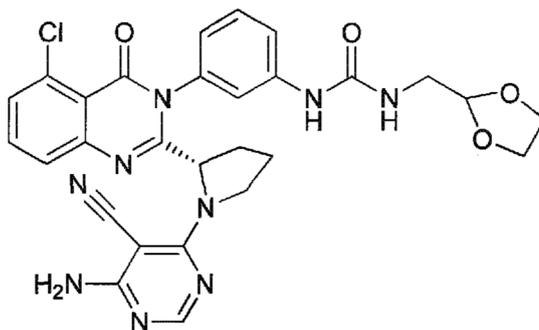
65

(S)-N-((3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)carbamoilo)ciclopentanosulfonamida (Compuesto 80). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,10 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (q, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 1H), 5,30 - 5,07 (m, 1H), 4,20 - 3,96 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 4H), 1,78 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 6H). ES/MS 625,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



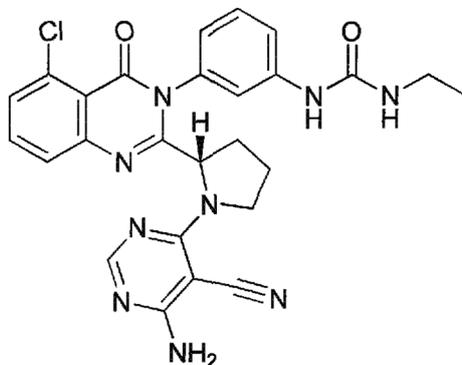
(81)

(S)-N-((3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo))-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)carbamoilo)ciclopropanosulfonamida (Compuesto 81). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,08-7,85 (m, 1H), 7,73 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,28 (m, 3H), 7,21 - 7,04 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 1,52-1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,14 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H). ES/MS 580,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(82)

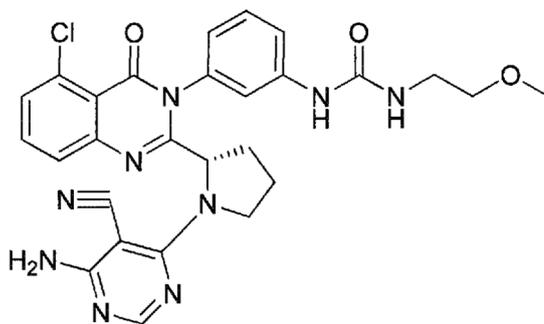
(S)-1-((1,3-dioxolan-2-ilo)metilo)-3-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea (Compuesto 82). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H, rotámero menor), 8,73 (s, 1H, rotámero mayor), 7,97 (s, 1H, rotámero mayor), 7,92 (s, 1H rotámero menor), 7,83 (s, 1H, rotámero principal), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,27 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 4,84 (q, $J = 4$ Hz, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 2,31 - 2,14 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 2H). ES/MS 588,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



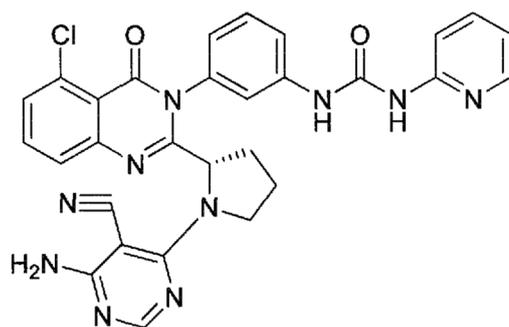
(83)

(S)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 83). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,98 (s, 1H, rotámero mayor), 7,90 (s, 1H, rotámero menor), 7,87 (s, 1H, rotámero mayor), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,25 - 7,05 (m, 2H), 6,96 - 6,94 (m, 1H, rotámero menor), 6,19 - 6,14 (m, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 1H),

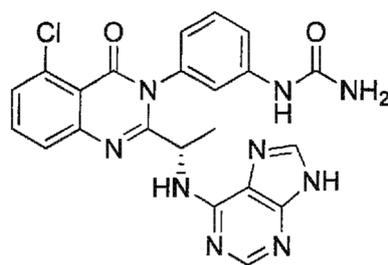
4,02-3,95 (m, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,10 - 1,85 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 3H). ES/MS 530,1 (M+H⁺).



(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida (Compuesto 84). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (s, 1H, rotámero mayor), 7,98 (s, 1H, rotámero menor), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8Hz, 1H, rotámero menor), 6,72 (d, J = 8Hz, 1H, rotámero mayor), 6,32 - 6,25 (m, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1h), 3,24 (s, 3H, rotámero menor), 3,23 (s, 3H, rotámero mayor), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 2H). ES/MS 560,2 (M+H⁺).

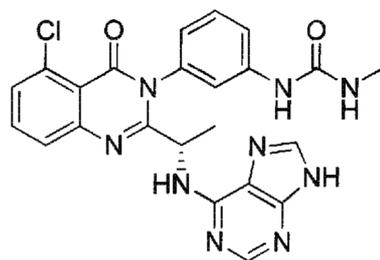


(S)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(piridin-2-ilo)urea (Compuesto 85). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (t, J = 6Hz, 1H), 8,14 (s, 1H, rotámero menor), 8,04 (s, 1H, rotámero mayor), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,38 (m, 4 H), 7,27 - 7,10 (m, 3H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 2H). ES/MS 579,1 (M+H⁺).



(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea (Compuesto 86) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (br, 1 H), 8,72 (m, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,14 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,98 (br, 2H), 4,88 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS 476,1 (M+H⁺).

5



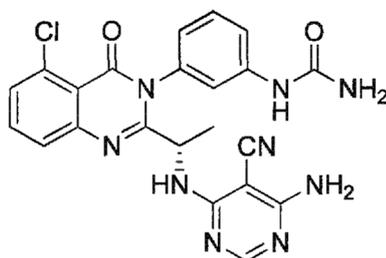
(87)

10

15

(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metilurea (Compuesto 87). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,10 (br, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,71 - 2,62 (d, $J = 16$ Hz, 3H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS 490,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20



(88)

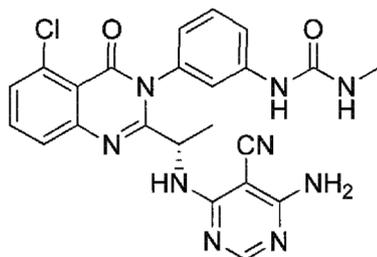
25

30

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea (Compuesto 88). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 0,5H), 7,94 (s, 0,5H), 7,84 (m, 0,5H), 7,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,61 - 7,59 (m, 0,75H), 7,58 (dd, $J = 3,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,2, 0,6$ Hz, 0,5H), 7,54 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,25H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 5,95 (br, 3H), 4,83 (p, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 4,70 (p, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 1,38 (dd, $J = 6,8, 4,0$ Hz, 3H). ES/MS 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

40



(89)

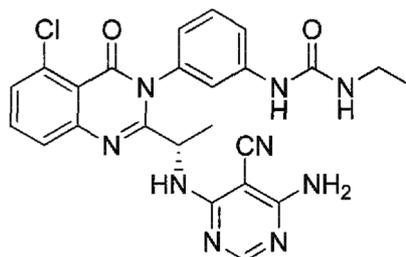
45

50

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metilurea (Compuesto 89). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,77 (s, 0,5H), 8,72 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,89 (br, 0,5 H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 0,5H), 7,77 - 7,72 (b, 0,5H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,25H), 7,65 (m, 0,5 H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,1, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,58 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,25H), 7,55 - 7,44 (br, 2,5H), 7,44 - 7,41 (m, 0,5H), 7,41 - 7,36 (m, 0,5H), 7,33 (dd, $J = 8,2, 7,6$ Hz, 0,5H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,15 (bs, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,76 (m, 0,5H), 2,68 (s, 3H), 1,42 (dd, $J = 6,8, 4,1$ Hz, 3H). ES/MS 490,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

55

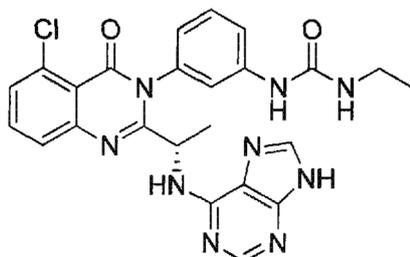
60



(90)

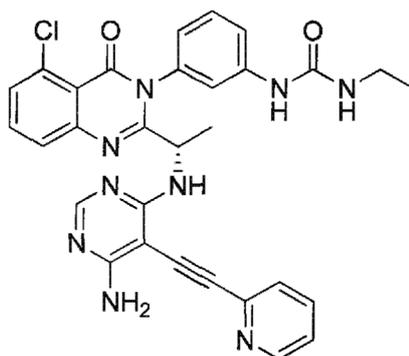
65

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 90). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,14 (s, 0,5H), 8,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 7,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 7,86 - 7,76 (m, 1,5H), 7,67 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 1,5H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 6,27 (bs, 1H), 5,36 (bs, 1H), 4,89 (m, 0,5H), 4,78 (m, 0,5H), 3,14 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,5 H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,5 H). ES/MS 504,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



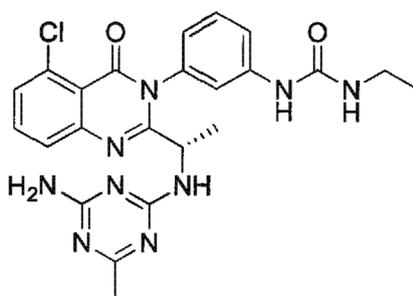
(91)

(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 91). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,57 - 8,41 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,09 (m, 3H). ES/MS 504,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(92)

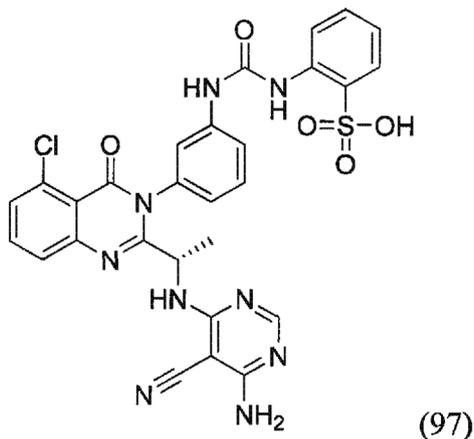
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-(piridin-2-iletinilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 92). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (tdd, $J = 5,1, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 8,79 (bs, 1H), 8,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,23 (s, 0,5H), 8,18 (s, 0,5H), 8,00 (tdd, $J = 7,6, 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 1,3$ Hz, 0,5H), 7,84 (s, 0,5H), 7,81 (m, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,68 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,53 (dddd, $J = 7,4, 4,9, 2,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,09 (m, 3H). ES/MS 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



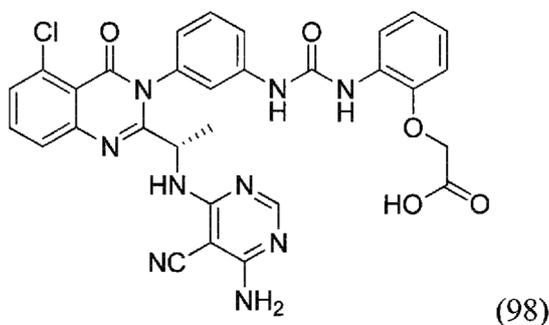
(93)

(S)-1-(3-(2-(1-((4-amino-6-metilo-1,3,5-triazin-2-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 93). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (br, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 - 8,72 (m, 1H), 8,20 (br, 1H), 8,16 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (td, $J = 7,2, 0,8$ Hz, 3H). ES/MS 494,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

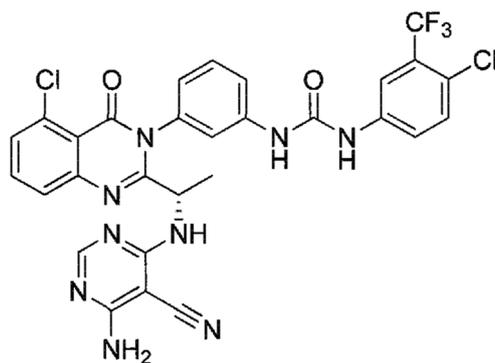
(S)-2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido benzoico (Compuesto 96). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,46 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 10,09 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 8,39 (dddd, $J = 8,5, 5,4, 1,2, 0,4$ Hz, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,94 (bd, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 7,85 - 7,77 (m, 1,5H), 7,73 (dd, $J = 2,1$ Hz, 0,5H), 7,67 (m, 0,5H), 7,61 (ddd, $J = 7,8, 5,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 4H), 7,41 (dd, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,17 (dddd, $J = 10,9, 7,8, 2,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,89 (m, 0,5H), 4,79 (m, 0,5H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 596,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(S)-2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido bencenosulfónico (Compuesto 97). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,91 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 9,42 (s, 0,5H), 9,35 (s, 0,5H), 8,77 (s, 0,5H), 8,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 8,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (bs, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 1H), 7,89 (bs, 0,5H), 7,82 (td, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,63 (ddd, $J = 7,8, 1,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,3, 2,1, 1,0$ Hz, 0,5 H), 7,53 (br, 2H), 7,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,31 (dddd, $J = 8,3, 7,3, 4,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 0,5H), 7,13 (ddd, $J = 7,7, 2,1, 1,1$ Hz, 0,5H), 7,07 (ddd, $J = 7,8, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 7,02 (ddd, $J = 14,8, 2,8, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,00 (m, 0,5H), 6,82 - 6,76 (m, 0,5H), 4,97 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ES/MS 632,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

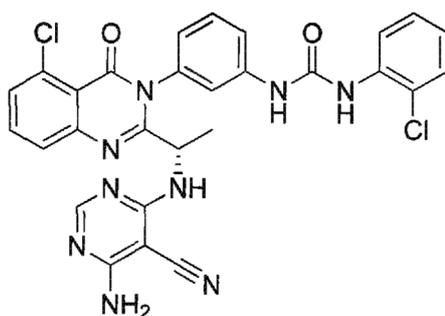


(S)-2-(2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)fenoxi)ácido acético (Compuesto 98). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,65 (s, 0,5H), 9,61 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,15 (m, 1H), 8,11 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,5H), 8,00 - 7,96 (br, 0,5H), 7,95 (t, $J = 2,1$ Hz, 0,5H), 7,81 (m, 1,5H), 7,72 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,67 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 4,3, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,60 (dd, $J = 4,3, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,53 (bs, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,16 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 0,5H), 7,12 (dt, $J = 7,0, 1,9$ Hz, 0,5H), 6,95 (m, 3H), 4,92 (m, 0,5H), 4,86 (s, 2H), 4,81 (m, 0,5H), 1,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5 H). ES/MS 626,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



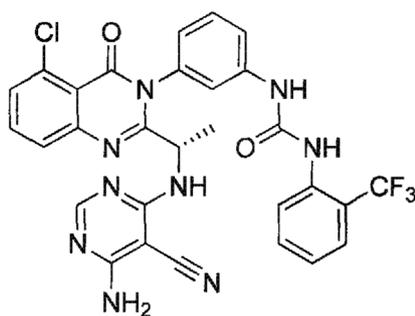
(99)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)urea (Compuesto 99). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,29 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 9,09 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,95 (s, 0,5H), 7,91 (s, 0,5H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (td, $J = 8,0, 3,6$ Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,45 (br, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 1,5H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,08 (dt, $J = 6,5, 2,1$ Hz, 0,5H), 7,04 (ddd, $J = 7,8, 2,0, 1,1$ Hz, 0,5H), 4,80 (m, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5 H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H). ES/MS 654,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



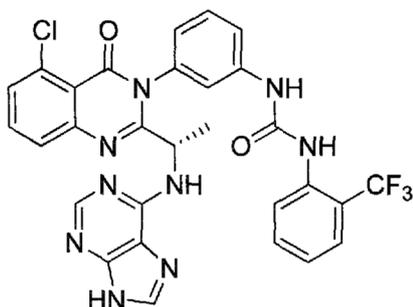
(100)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea (Compuesto 100). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,64 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 8,17 (dt, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 0,5H), 8,01 (d, $J = 1,0$ Hz, 0,5H), 7,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,87 - 7,77 (m, 1,5H), 7,71 (m, 0,5H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (ddt, $J = 7,9, 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 7,0$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,91 (m, 0,5H), 4,83 (m, 0,5H), 4,09 (bs, 2H), 1,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5 H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5 H). ES/MS 586,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



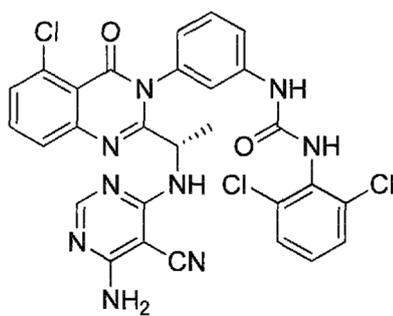
(101)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)fenilo)urea (Compuesto 101). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,59 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2,5H), 7,68 (m, 2H), 7,61 (ddd, $J = 7,8, 4,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,19 (ddd, $J = 7,7, 2,0, 1,1$ Hz, 0,5H), 7,16 (m, 0,5 H), 4,90 (m, 0,5 H), 4,82 (m, 0,5 H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H). ES/MS 621,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



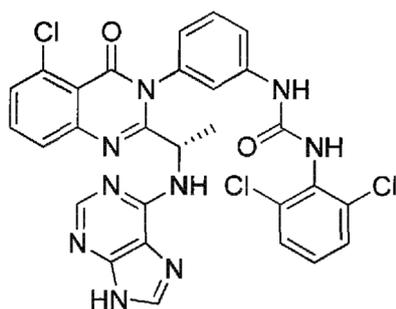
(102)

(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)fenilo)urea (Compuesto 102). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,66 (s, 0,5H), 9,53 (s, 0,5H), 8,79 (br, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,26 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,83 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,56 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 620,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



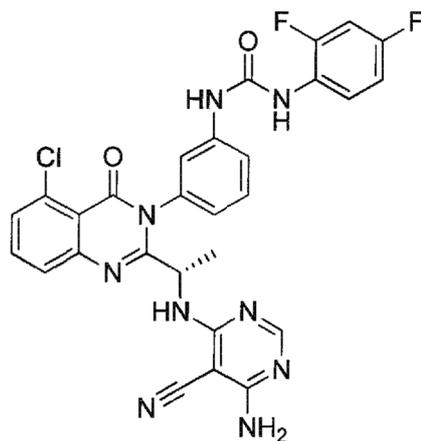
(103)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,6-diclorofenilo)urea (Compuesto 103). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,25 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 0,5$ Hz, 0,5H), 8,00 (d, $J = 0,5$ Hz, 0,5H), 7,94 (m, 0,5H), 7,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 7,80 (m, 0,5H), 7,77 (m, 0,5H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 (br, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (dt, $J = 6,6, 2,0$ Hz, 0,5H), 7,13 (ddd, $J = 7,8, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 4,88 (m, 0,5H), 4,72 (m, 0,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 620,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



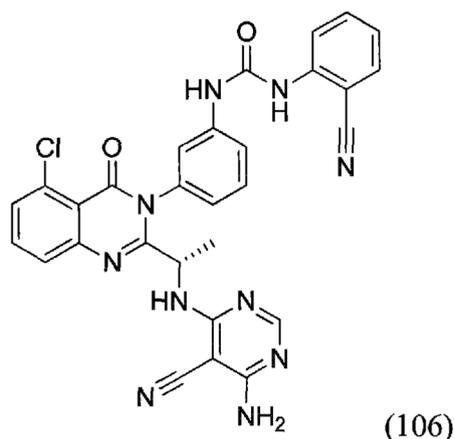
(104)

(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,6-diclorofenilo)urea (Compuesto 104). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,31 (m, 1H), 9,10 - 8,90 (br, 1H), 8,58 - 8,36 (m, 2H), 8,31 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (td, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 0,5H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 0,5H), 7,67 - 7,50 (m, 3H), 7,50 - 7,43 (m, 0,5H), 7,43 - 7,33 (m, 1,5H), 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,00 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 620,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



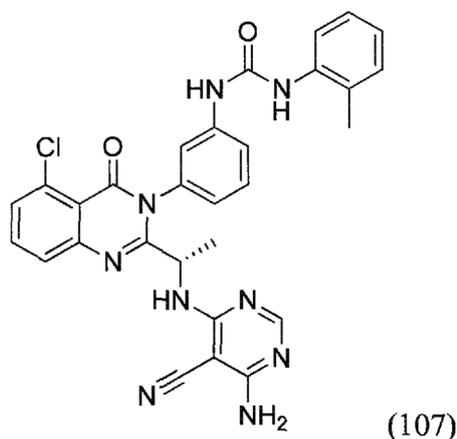
20 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,4-

25 difluorofenilo)urea (Compuesto 105). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,42 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,14 a 8,1 (m, 2,5H), 7,86 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1,5H), 7,61 (ddd, $J = 7,8, 4,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,55 (br, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,1, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 7,36 (m, 1H), 7,18 (ddd, $J = 4,8, 4,1, 2,0$ Hz, 0,5H), 7,14 (ddd, $J = 7,7, 2,0, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,08 (m, 1H), 4,90 (m, 0,5H), 4,81 (m, 0,5H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H). ES/MS 588,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

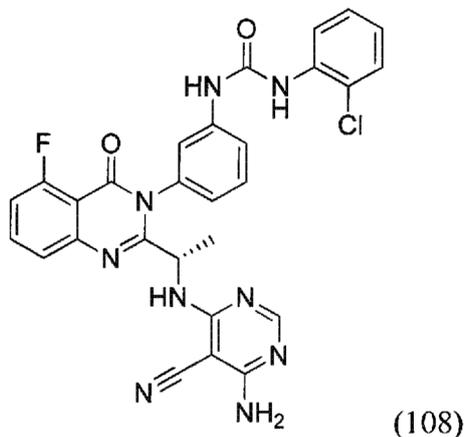


45 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-

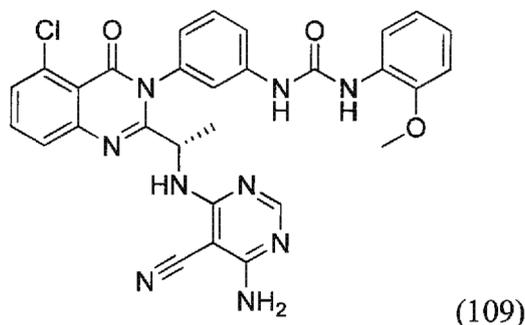
50 cianofenilo)urea (Compuesto 106). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,63 (s, 0,5H), 12,57 (s, 0,5H), 10,75 (br, 0,5H), 10,40 (br, 0,5H), 9,01 (s, 0,5 H), 8,93 (s, 0,5H), 8,83 (s, 0,5H), 8,58 - 8,49 (m, 0,5H), 8,43 - 8,35 (m, 0,5H), 8,14-8,01 (m, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 1,5 H), 4,87 (m, 0,5H), 4,81 (m, 0,5H), 1,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,5H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 577,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



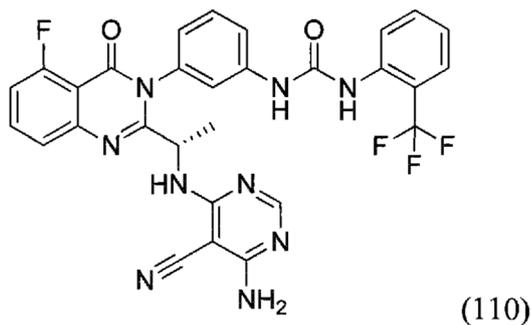
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(otolilo)urea (Compuesto 107). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H), 7,96 (t, $J = 2,1$ Hz, 0,5H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (dddd, $J = 7,9, 4,6, 1,2, 0,5$ Hz, 1H), 7,53 (br, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,99 (td, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 5,55 (br, 1H), 4,92 (m, 0,5H), 4,82 (m, 0,5H), 2,29 (s, 1,5H), 2,28 (s, 1,5H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 566,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



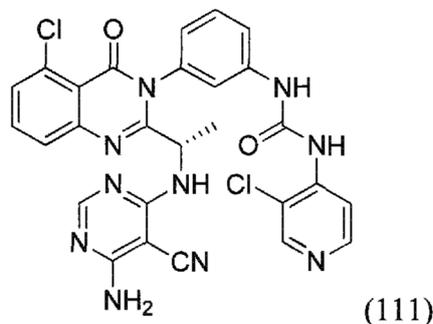
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea (Compuesto 108). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,65 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,46 (s, 0,5H), 8,41 (s, 0,5H), 8,18 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 0,5H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,88 (dtd, $J = 8,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,59 (bs, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,94 (m, 0,5H), 4,86 (m, 0,5H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 570,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



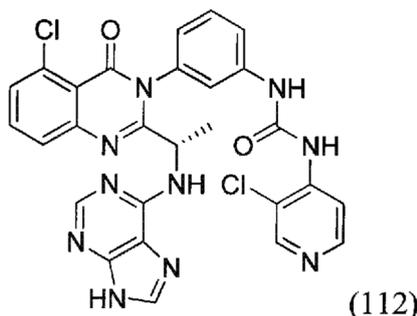
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-metoxifenilo)urea (Compuesto 109). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,56 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 8,15 (ddd, $J = 8,0, 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,12 (s, 0,5H), 8,01 (m, 1H), 7,96 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 0,5H), 7,72 (m, 0,5H), 7,67 (td, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 7,8, 4,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (bs, 2H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 0,5H), 7,12 (dt, $J = 6,6, 2,1$ Hz, 0,5H), 7,06 (dt, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 6,99 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,92 (tt, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,91 (m, 0,5H), 4,80 (m, 0,5H), 3,92 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5H). ES/MS 582,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



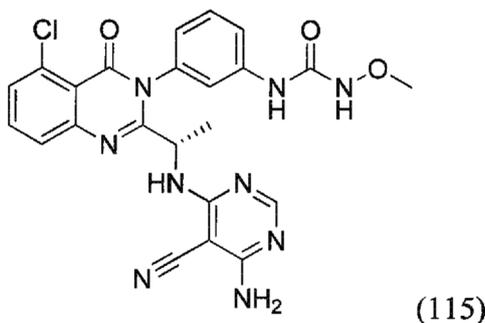
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)fenilo)urea (Compuesto 110). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,59 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,87 (m, 1,5H), 7,75 - 7,70 (m, 1,5H), 7,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,19 (ddd, $J = 7,7, 2,0, 1,1$ Hz, 0,5H), 7,15 (ddd, $J = 7,4, 2,0, 1,3$ Hz, 0,5H), 4,92 (m, 0,5H), 4,84 (m, 0,5H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 604,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-cloropiridin-4-ilo)urea, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto 111). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,10 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 9,17 (d, $J = 18,7$ Hz, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,93 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,91 - 7,88 (m, 0,5H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 0,5H), 7,73 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,26 (ddd, $J = 7,8, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 7,22 (ddd, $J = 7,5, 2,0, 1,3$ Hz, 0,5H), 6,00 (br, 1H), 4,98 - 4,81 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 587,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

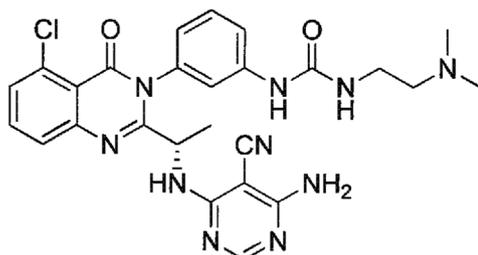


(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-cloropiridin-4-ilo)urea (Compuesto 112). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,09 (s, 0,5H), 9,90 (s, 0,5H), 9,08 (s, 0,5H), 8,91 (s, 1H), 8,90 - 8,75 (br, 1H), 8,80 (s, 0,5H), 8,72 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,44 (m, 0,5H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,81 (m, 1,5H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 587,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



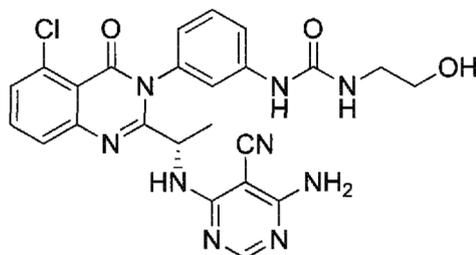
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metoxiurea (Compuesto 115). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,10 (s, 0,5H), 8,07 (s, 0,5H), 8,05 (t, $J = 2,1$ Hz, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,95 - 7,89 (m, 0,5H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,74 - 7,56 (m, 3,5H), 7,49 (br, 2H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 0,5H), 7,17 (m, 1H), 4,86

(m, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 3,67 (s, 1,5H), 3,65 (s, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 506,1 (M+H⁺).



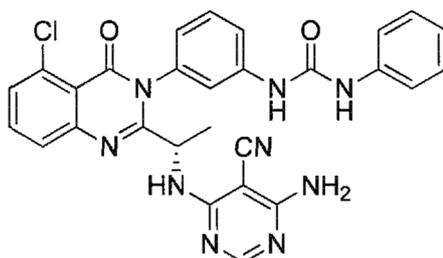
(116)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(dimetilamino)etilo)urea, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto 116). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32 (s ancho, 1H), 9,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 7,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 7,91 (m, 0,5H), 7,85 - 7,76 (m, 1,5H), 7,71 - 7,57 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,69 (q, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,86 (m, 0,5H), 4,69 (m, 0,5H), 3,49 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ES/MS 547,2 (M+H⁺).



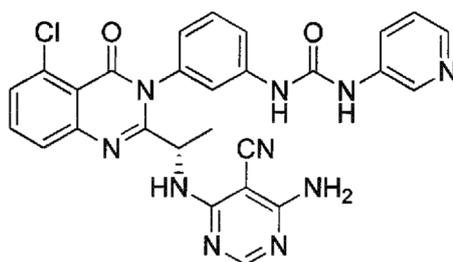
(117)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxietilo)urea (Compuesto 117). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 8,14 (s, 0,5H), 8,04 (s, 0,5H), 8,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 7,66 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 7,65 - 7,58 (m, 1,5H), 7,45 - 7,31 (m, 1,5H), 7,11 - 6,99 (m, 1H), 6,35 (bs, 1H), 5,98 (br, 2H), 4,89 (m, 0,5H), 4,79 (m, 0,5H), 3,49 (td, $J = 5,8, 1,0$ Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H). ES/MS 520,1 (M+H⁺).



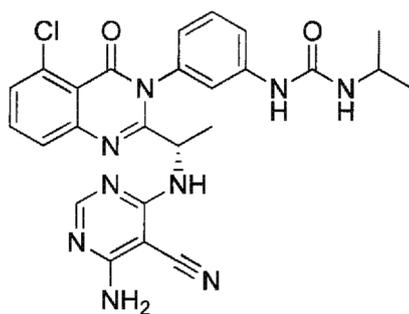
(118)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-fenilurea (Compuesto 118). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (m, 1H), 8,87 (s, 0,5H), 8,85 (s, 0,5H), 8,13 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H), 7,90 (m, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,56 (bs, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (m, 0,5H), 7,12 (m, 0,5H), 7,01 (m, 1H), 4,91 (m, 0,5H), 4,80 (m, 0,5H), 4,30 (br, 1H), 1,45 (m, 3H). ES/MS 552,1 (M+H⁺).



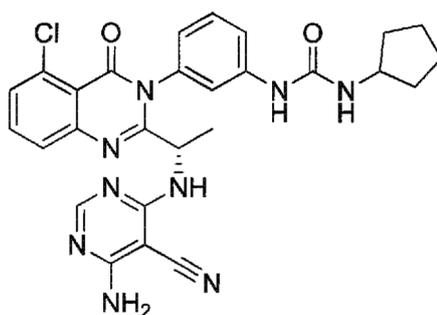
(119)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(piridin-3-ilo)urea, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto 119). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,10 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 9,09 (m, 1H), 8,50 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,05 (s, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,89 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,73 (t, $J = 2,1$ Hz, 0,5H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,57 (m, 0,5H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 5,75 (br, 1H), 4,90 (m, 0,5H), 4,80 (m, 0,5H), 1,44 (m, 3H). ES/MS 553,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(120)

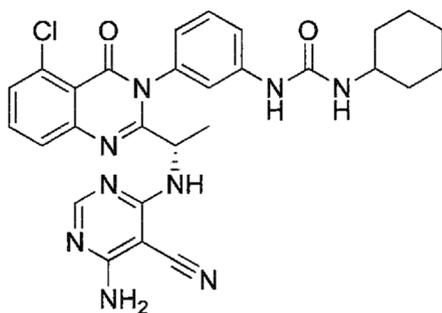
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-isopropilurea (Compuesto 120). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,55 (br, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,17 (dd, $J = 13,6, 7,4$ Hz, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,74 (m, 0,5H), 3,78 (m, 1H), 1,43 (dd, $J = 6,8, 4,3$ Hz, 3H), 1,13 (dd, $J = 6,5, 0,9$ Hz, 6H). ES/MS 518,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(121)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopentilurea (Compuesto 121). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 - 7,96 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,56 (bs, 2H), 7,50 - 7,27 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,32 (dd, $J = 13,0, 7,0$ Hz, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,74 (m, 0,5H), 3,96 (p, $J = 5,7$ Hz, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,76 - 1,50 (m, 4H), 1,37 (m, 5H). ES/MS 544,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



(122)

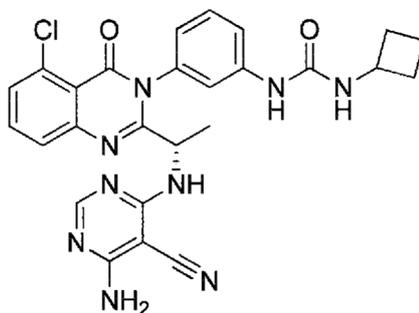
10

15

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclohexilurea (Compuesto 122). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,10 (s, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (br, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 3,48 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,42 (m, 3H), 1,37 - 1,10 (m, 6H). ES/MS 558,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25



(123)

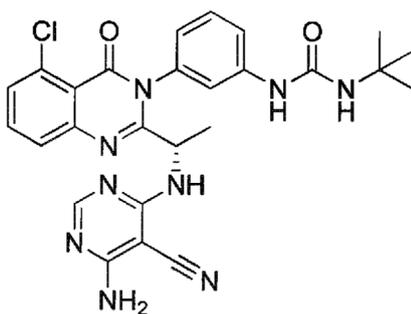
30

35

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclobutilurea (Compuesto 123). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (br, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,56 (dd, $J = 13,5, 7,9$ Hz, 1H), 4,86 (m, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 4,15 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 530,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

45



(124)

50

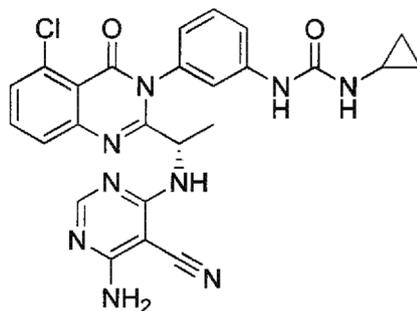
55

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(terc-butil)urea (Compuesto 124). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 0,5H), 7,98 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 7,80 (m, 1,5H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (bs, 2H), 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 1,5H), 7,12 - 6,96 (m, 1H), 6,13 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,88 (m, 0,5H), 4,72 (m, 0,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,32 (s, 9 H). ES/MS 532,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

60

65

5



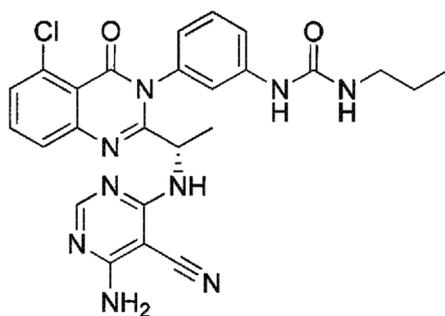
(125)

15

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopropilurea (Compuesto 125). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,57 (s, 0,5H), 8,53 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,70 - 7,57 (m, 2,5H), 7,56 - 7,47 (br, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1,5H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,06 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,74 (m, 0,5H), 2,58 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 0,67 (m, 2H), 0,45 (m, 2H). ES/MS 516,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25



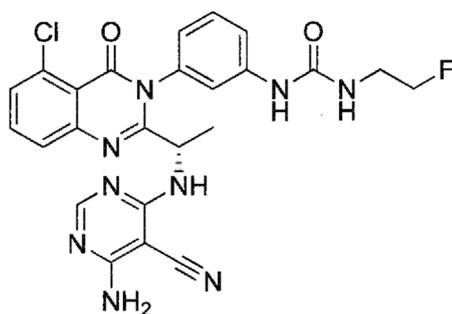
(126)

35

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-propilurea (Compuesto 126). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,66 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 7,85 (m, 0,5H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,46 (br, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 7,05 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 3,08 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,8$, Hz, 1,5H), 1,41 (d, $J = 6,8$, Hz, 1,5H), 0,91 (td, $J = 7,4$, 2,3 Hz, 3H). ES/MS 518,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

45



(127)

55

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-fluoroetilo)urea (Compuesto 127). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,82 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 7,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,53 (br, 1,5H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,2$, 2,0, 1,2 Hz, 0,5H), 7,35 (m, 0,5H), 7,07 (m, 1H), 6,53 (dt, $J = 12,0$, 5,8 Hz, 1H), 5,25 (br, 1H), 4,88 (m, 0,5H), 4,76 (m, 0,5H), 4,56 (td, $J = 5,1$, 1,0 Hz, 1H), 4,44 (td, $J = 5,0$, 1,0 Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H). ES/MS 522,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

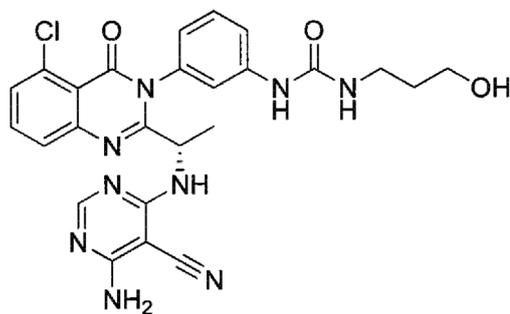
60

65

5

10

15



(128)

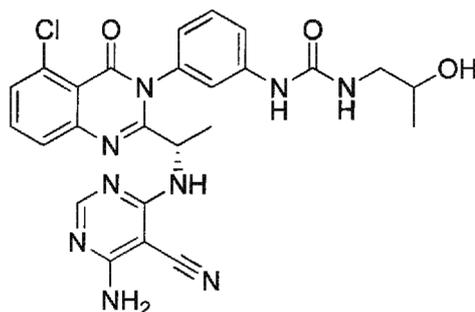
20

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxiopropilo)urea (Compuesto 128). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 0,5H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,65 (ddd, $J = 9,8, 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1,5H), 7,55 (br, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,75 (m, 0,5H), 3,49 (td, $J = 6,3, 1,1$ Hz, 2H), 3,18 (bs, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 534,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

30

35



(129)

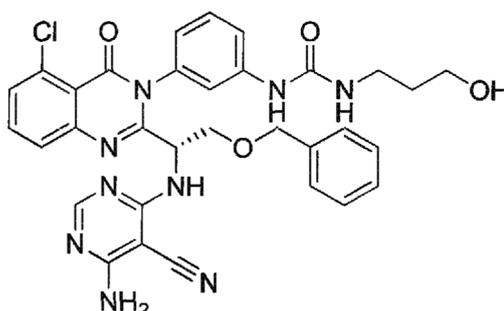
40

1-(3-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxiopropilo)urea (Compuesto 129). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 8,10 (s, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (m, 2,5H), 7,51 (br, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,74 (m, 0,5H), 3,71 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,08 (m, 3H). ES/MS 534,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45

50

55



(130)

60

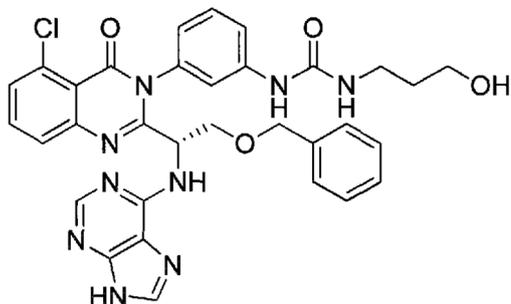
(R)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxiopropilo)urea (Compuesto 130). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (s, 0,5H), 8,67 (s, 0,5H), 8,04 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H), 7,87 - 7,77 (m, 1,5H), 7,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,51 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,99 (ddd, $J = 7,7, 2,0, 1,1$ Hz, 0,5H), 6,91 (dt, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 0,5H), 6,27 (m, 1H), 5,18 (m, 0,5H), 5,04 (m, 0,5H), 4,85 (br, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 10,1, 5,6$ Hz, 0,5H), 3,86 (m, 1H), 3,78 (m, 0,5H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,74 - 1,52 (m, 2H). ES/MS 640,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65

5

10

15



(131)

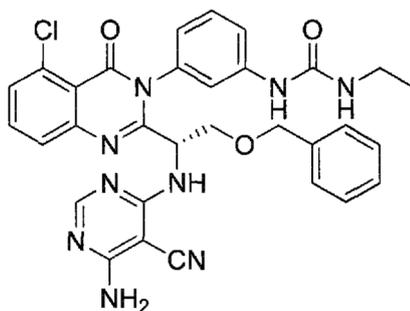
20

(R)-1-(3-(2-(1-9H-purin-6-ilo)amino)-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi)propilo)urea (Compuesto 131). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (s, 0,5H), 8,66 (s, 0,5H), 8,36 (m, 2H), 7,88 (s ancho, 0,5H), 7,81 (dd, $J = 8,0, 2,9$ Hz, 0,5H), 7,79 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 0,5H), 7,74 (bs, 0,5H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 6,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 0,5H), 6,33 (m, 0,5H), 6,25 (m, 0,5H), 5,25 (m, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,50 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). ES/MS 640,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

30

35



(132)

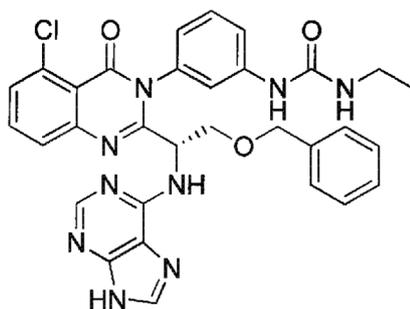
40

(R)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etil)urea (Compuesto 132). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 0,5H), 8,63 (s, 0,5H), 8,04 (s, 0,5H), 7,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,58 (br, 1H), 7,52 (br, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1,5H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,96 (m, 0,5H), 6,90 (m, 0,5H), 6,21 (m, 1H), 5,15 (m, 0,5H), 5,02 (m, 0,5H), 4,51 - 4,24 (m, 2H), 4,00 - 3,70 (m, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 1,05 (td, $J = 7,2, 1,1$ Hz, 3H). ES/MS 610,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45

50

55



(133)

60

(R)-1-(3-(2-(1-(9H-purin-6-ilo)amino)-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etil)urea (Compuesto 133). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (s, 0,5H), 8,62 (s, 0,5H), 8,37 (m, 2H), 7,89 (s, 0,5H), 7,81 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 0,5H), 7,79 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 0,5H), 7,74 (br, 0,5H), 7,63 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,19 (dt, $J = 8,2, 3,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,5H), 6,29 (m, 0,5 H), 6,19 (m, 0,5H), 5,26 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,88 (m 1H), 3,14 (m, 2H), 1,09 (m, 3H). ES/MS 610,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65

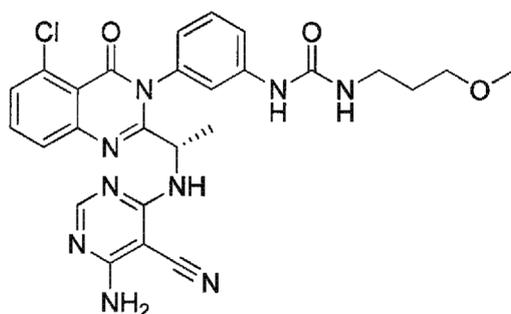
5

10

15

20

25



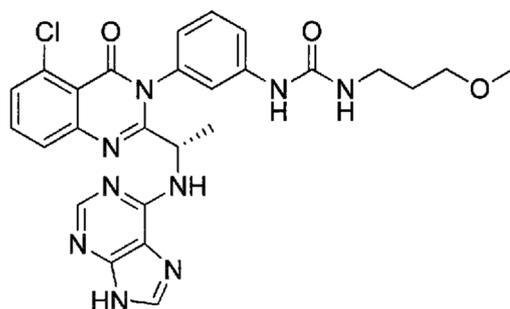
(134)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-metoxipropilo)urea (Compuesto 134). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (s, 0,5H), 8,69 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 7,84 (m, 0,5H), 7,83 - 7,76 (m, 1,5H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,47 (br, 2H), 7,41 (m, 1,5H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,74 (m, 0,5H), 3,40 (td, $J = 6,3, 1,9$ Hz, 2H), 3,27 (s, 1,5H), 3,27 (s, 1,5H), 3,18 (m, 2H), 1,70 (pd, $J = 6,2, 1,6$ Hz, 2H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H). ES/MS 548,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

35

40

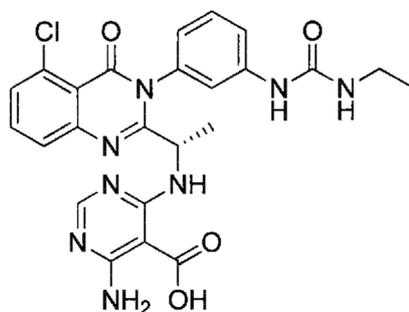


(135)

(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-metoxipropilo)urea (Compuesto 135). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (br, 1H), 8,81 (s, 0,5H), 8,70 (s, 0,5H), 8,52 - 8,44 (m, 2H), 7,95 (s, 0,5 H), 7,78 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 0,5H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,37 (s, 0,5H), 6,29 (s, 0,5H), 4,96 (m, 1H), 3,40 (td, $J = 6,3, 3,6$ Hz, 2H), 3,28 (s, 1,5H), 3,27 (s, 1,5H), 3,17 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 548,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

50

55



(136)

60

65

(S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-ácido carboxílico (Compuesto 136). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,15 (br, 0,5H), 9,94 (br, 0,5H), 8,78 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 8,22 (br, 1H), 8,21 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78 (m, 0,5H), 7,69 (m, 0,5H), 7,66 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 7,65 - 7,60 (m, 1,5H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 0,5H), 7,07 (ddd, $J = 7,4, 2,1, 1,3$ Hz, 0,5H), 6,30 (m, 1H), 4,97 (m, 0,5H), 4,90 (m, 0,5H), 3,15 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 1,5H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 1,5H), 1,09 (td, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 3H). ES/MS 523,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

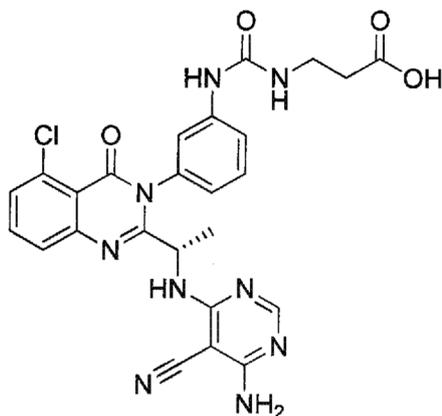
10

15

20

25

30



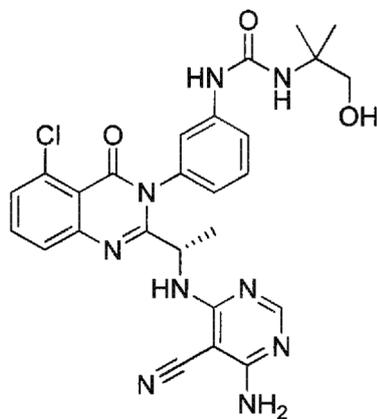
(137)

(S)-3-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido propanoico (Compuesto 137). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 8,11 (s, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 7,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,65 (ddd, $J = 9,6, 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,53 (br, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,75 (m, 0,5H), 3,33 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 548,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

40

45



(138)

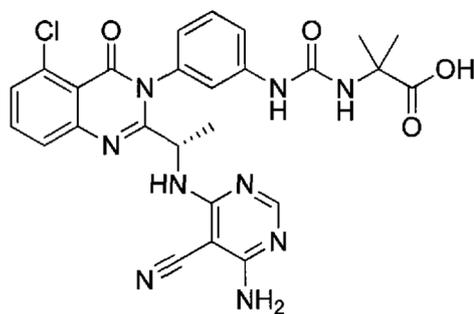
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-ilo)urea (Compuesto 138). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,96 (s, 0,5H), 8,88 (s, 0,5H), 8,43 (br, 0,5H), 8,26 (s, 0,5H), 8,19 (d, $J = 6,6, 0,5$ Hz, 0,5H), 8,09 (s, 0,5H), 7,91 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (br, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,35 - 7,26 (m, 1,5H), 7,05 (ddd, $J = 7,7, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 7,00 (dt, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 0,5H), 6,17 (bs, 1H), 4,92 (m, 0,5H), 4,83 (bs, 1H), 4,79 (m, 0,5H), 3,41 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H), 1,26 (s, 6H). ES/MS 548,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

55

60

65

5



(139)

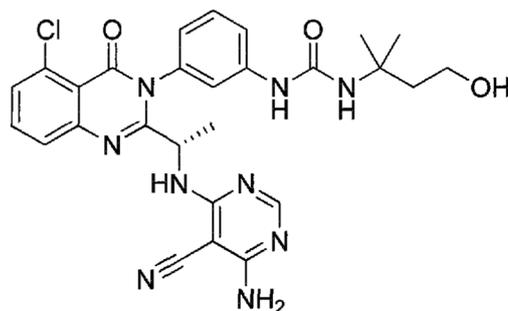
10

15

(S)-2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)-2-metilpropanoico (Compuesto 139). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (s, 0,5H), 8,95 (s, 0,5H), 8,46 (br, 0,5H), 8,29 (s, 0,5H), 8,28 (br, 0,5 H), 8,10 (s, 0,5H), 7,89 (bs, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,73 - 7,51 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,08 (m, 0,5H), 7,03 (m, 0,5H), 6,78 (m, 1H), 4,92 (m, 0,5H), 4,79 (m, 0,5H), 1,46 (m, 9H). ES/MS 562,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25



(140)

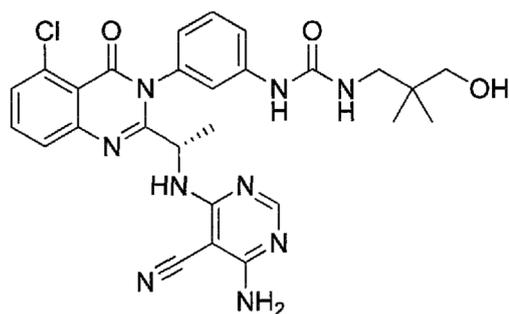
30

35

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-ilo)urea (Compuesto 140). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,07 (s, 0,5H), 8,89 (s, 0,5H), 8,68 (br, 0,5H), 8,43 (br, 0,5H), 8,38 (s, 0,5 H), 8,14 (s, 0,5H), 8,04 (br, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,04 (ddd, $J = 7,5, 2,0, 1,3$ Hz, 0,5H), 6,99 (m, 0,5H), 6,37 (bs, 1H), 5,00 - 4,76 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 1,5H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 1,5H), 1,34 - 1,27 (m, 6H). ES/MS 562,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

45



(141)

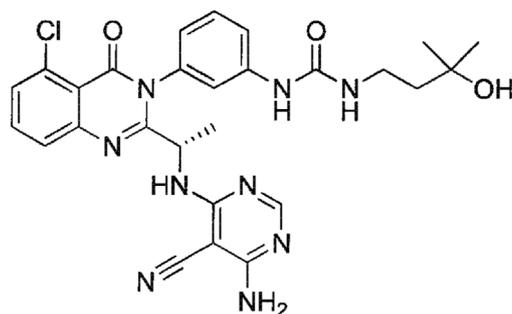
50

55

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo)urea (Compuesto 141). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (s, 0,5H), 9,01 (s, 0,5H), 8,50 (br, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 8,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 8,09 (s, 0,5H), 7,90 (br, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,66 (ddd, $J = 10,5, 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 0,5H), 7,02 (dt, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 0,5H), 6,49 (m, 1H), 4,91 (m, 0,5H), 4,80 (m, 0,5H), 4,70 (br, 1H), 3,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5 H), 0,83 (s, 6H). ES/MS 562,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

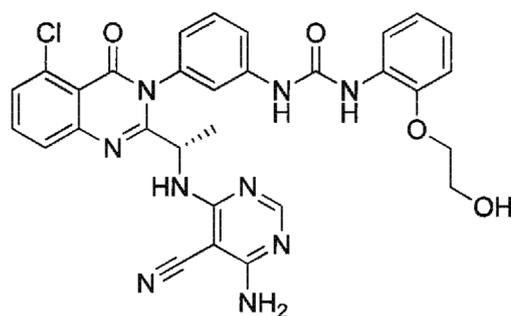
60

65



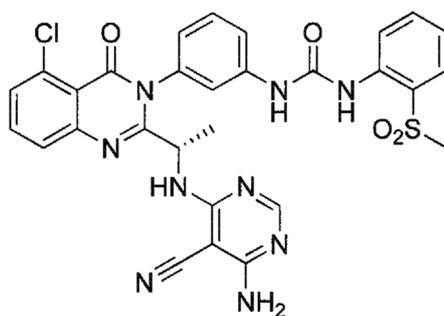
(142)

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-3-metilbutilo)urea (Compuesto 142). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (s, 0,5H), 8,93 (s, 0,5H), 8,38 (s, 0,5H), 8,27 (s, 0,5H), 8,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 8,07 (s, 0,5H), 7,93 - 7,72 (m, 3H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 2H), 7,05 (ddd, $J = 7,4, 2,0, 1,3$ Hz, 0,5H), 7,02 (ddd, $J = 7,6, 2,1, 1,3$ Hz, 0,5H), 6,34 (br, 1H), 4,91 (m, 0,5H), 4,79 (m, 0,5H), 4,50 (br, 2H), 3,21 (td, $J = 7,2, 2,4$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,15 (s, 6H). ES/MS 562,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(143)

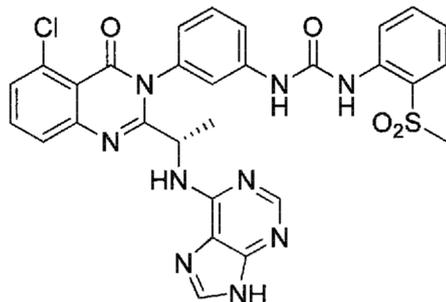
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(2-hidroxi)fenilo)urea (Compuesto 143). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,44 (s, 0,5H), 10,24 (s, 0,5H), 8,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 0,5H), 8,69 (s, 0,5H), 8,62 (s, 0,5H), 8,48 (s, 0,5H), 8,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 0,5H), 8,20 (dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 0,5 H), 8,18 (dd, $J = 12,4, 2,0$ Hz, 0,5 H), 8,15 (s, 0,5H), 8,13 - 7,95 (br, 2H), 7,87 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,69 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,67 - 7,65 (m, 0,5H), 7,66 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 0,5 H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,15 (ddd, $J = 7,8, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 7,09 (ddd, $J = 7,8, 2,1, 1,1$ Hz, 0,5H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 4,98 (m, 0,5H), 4,84 (m, 0,5H), 4,22 (br, 1H), 4,07 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,83 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H), 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H). ES/MS 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(144)

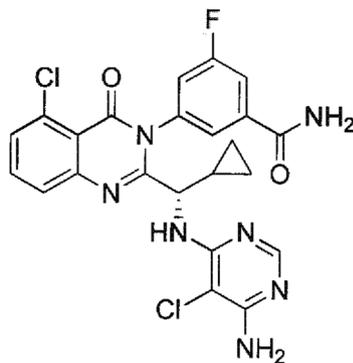
(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(metilsulfonilo)fenilo)urea (Compuesto 144). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,15 (s, 0,5H), 10,10 (s, 0,5H), 8,71 (s, 0,5H), 8,64 (s, 0,5H), 8,17 (dd, $J = 13,4, 1,1$ Hz, 0,5H), 8,14 (dd, $J = 13,4, 1,1$ Hz, 0,5H), 8,04

(s, 0,5H), 8,01 (s, 0,5H), 8,00 - 7,95 (m, 0,5H), 7,95 - 7,92 (m, 0,5H), 7,90 (t, $J = 1,8$ Hz, 0,5H), 7,88 (t, $J = 1,8$ Hz, 0,5H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,60 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,55 - 7,39 (m, 4H), 7,33 (ddt, $J = 8,2, 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,32 (s, 1,5H), 3,29 (s, 1,5H), 1,45 (d, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1,5H), 1,44 (d, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1,5H). ES/MS 630,2 (M+H⁺).



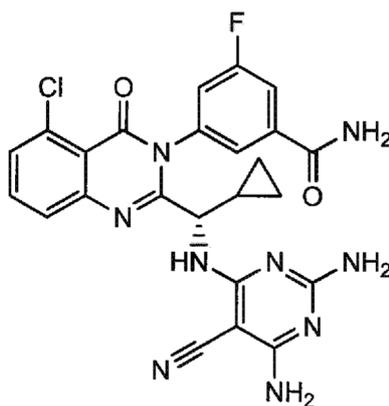
(145)

(S)-1-(3-(2-(1-((9H-purin-6-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(metilsulfonilo)fenilo)urea (Compuesto 145). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 0,5H), 10,02 (s, 0,5H), 9,02 (br, 0,5H), 8,84 (br, 0,5H), 8,73 (s, 0,5 H), 8,60 (s, 0,5H), 8,46 (m, 2H), 8,17 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 0,5H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5H), 7,96 (s, 0,5H), 7,90 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 0,5 H), 7,90 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 0,5 H), 7,86 - 7,76 (m, 1,5H), 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,5, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,5, 1,2$ Hz, 0,5H), 7,26 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,33 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). ES/MS 630,1 (M+H⁺).



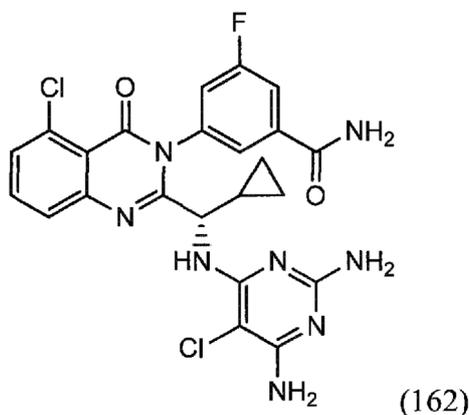
(160)

(S)-3-(2-(((6-amino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-5-fluorobenzamida (Compuesto 160). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (d, $J = 45,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 3H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (dt, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,50 (dt, $J = 14,9, 8,1$ Hz, 1H), 1,53 (dddt, $J = 14,0, 8,0, 5,5, 3,0$ Hz, 1 H), 0,62 - 0,49 (m, 1H), 0,44 (dtt, $J = 8,7, 5,5, 2,8$ Hz, 1H), 0,39 - 0,28 (m, 1H), 0,18 (ddt, $J = 20,5, 9,7, 5,0$ Hz, 1H).

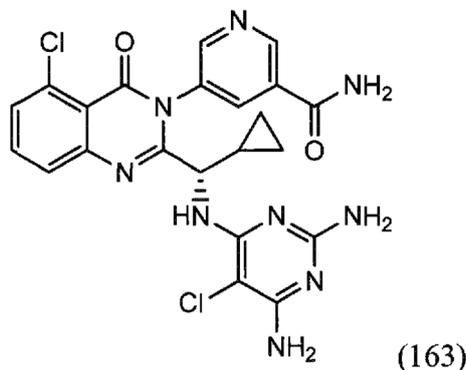


(161)

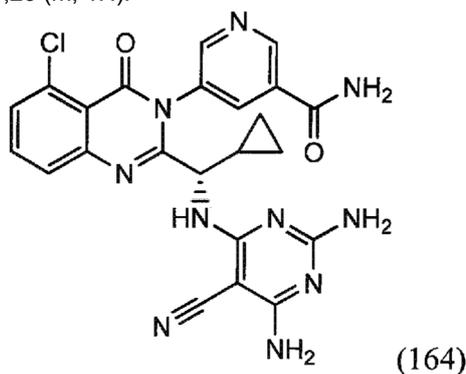
(S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-5-fluorobenzamida (Compuesto 161). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,27 (s, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 1H), 7,97 (dt, $J = 9,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 3H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 6,74 - 6,48 (m, 3H), 6,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,56 (dt, $J = 12,0, 7,8$ Hz, 1H), 1,26 - 1,20 (m, 1H), 0,52 - 0,35 (m, 2H), 0,28 (dd, $J = 9,7, 4,8$ Hz, 1H), 0,08 - 0,00 (m, 1H), -0,01 - -0,07 (m, 1H).



(S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-5-fluorobenzamida (Compuesto 162). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (s, 1H), 8,11 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,00 (ddd, $J = 9,5, 2,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 3H), 7,71 - 7,53 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,14 - 5,90 (m, 4H), 5,80 - 5,33 (m, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 1H), 1,41 - 1,09 (m, 4H), 1,07 - 0,85 (m, 1H), 0,51 - 0,21 (m, 3H).

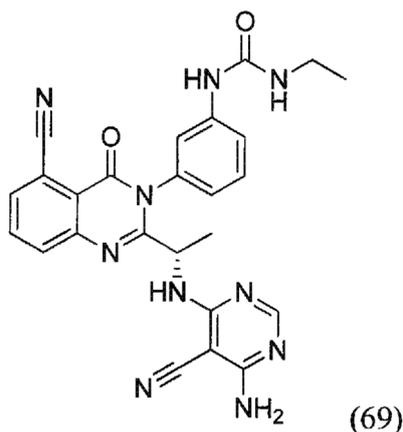


(S)-5-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)nicotinamida (Compuesto 163). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,31 - 9,03 (m, 5H), 8,96 - 8,81 (m, 2H), 8,48 - 8,34 (m, 1H), 8,18 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,92 - 7,73 (m, 3H), 7,70 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,63 (dq, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 9,0, 7,9$ Hz, 1H), 1,60 - 1,41 (m, 1H), 0,59 - 0,41 (m, 3H), 0,41 - 0,20 (m, 1H).



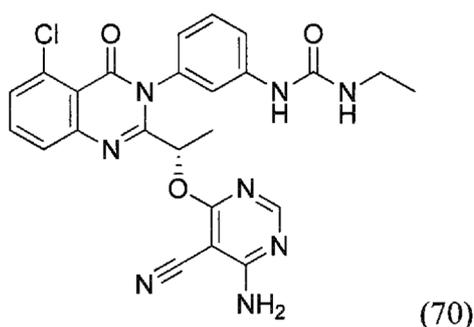
(S)-5-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)nicotinamida (Compuesto 164). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 17,8 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,65 (dq, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 4,41 (dt, *J* = 13,9, 8,2 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 0,54 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 0,44 (ddt, *J* = 14,7, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 0,40 - 0,29 (m, 1H), 0,19 - 0,02 (m, 1H).

C. Preparación de un compuesto de Fórmula (II) donde W² es CH, n es 1, R¹ es ciano, m es 0, R³ es metilo, R⁴ es 6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo, R⁶ es etilo, R⁷ es H y R⁵ es hidrógeno (Compuesto 69):



(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (42 mg, 0,091 mmol), cianuro de zinc (13 mg, 0,110 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (10,5 mg, 0,009 mmol) se combinaron en DMF. La solución resultante se calentó a 120°C durante 20 horas. Al enfriar, la solución de DMF se filtró y se purificó 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)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-ciano-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético (Compuesto 69). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 0,5H), 8,64 (s, 0,5H), 8,08 - 7,61 (m, 6H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,25 - 6,17 (m, 1H), 4,89 - 4,68 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 1,42 - 1,37 (m, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 3H). ES/MS 495,1 (M+H⁺).

D. Preparación de un compuesto de Fórmula (III) donde W² es CH, n es 1, R¹ es cloro, m es 0, R³ es metilo, R⁴ es 6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo, R⁶ es etilo, y R⁷ es H, (Compuesto 70)



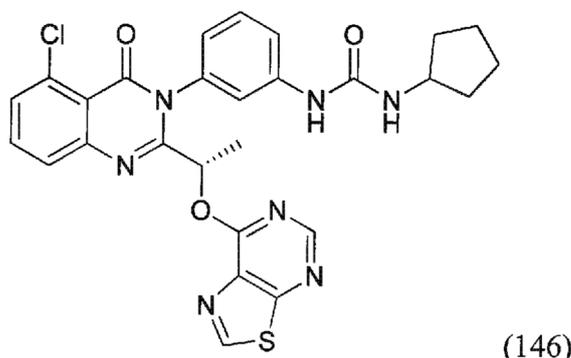
A (S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxi)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea en THF se añadió NaHMDS (0,65 ml como una solución 1 M en THF, 2,5 eq). 4-Amino-6-chloropirimidine-5-carbonitrilo (80 mg, 2 eq) se añadió inmediatamente como una solución en 1 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 65°C. Se añadieron MeOH (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se concentraron a sequedad. El residuo se crió en 4 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el material deseado se agruparon y se concentraron para dar (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 70). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 0,5H), 8,13 (s, 0,5H), 7,90 (t, *J* = 2,0 Hz, 0,5H), 7,75 (td, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 2,5H), 7,43 - 7,24 (m, 2H), 7,02 (dddd, *J* = 17,0, 7,6, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 0,5H), 6,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 0,5H), 5,49 (q, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 5,34 (q, *J* = 6,5 Hz, 0,5H), 3,10 (dt, *J* = 7,5, 5,2 Hz, 2H), 1,55 (dd, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 3H), 1,05 (td, *J* = 7,2, 3,3 Hz, 3H).

E. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (III) utilizando el procedimiento descrito anteriormente:

5

10

15



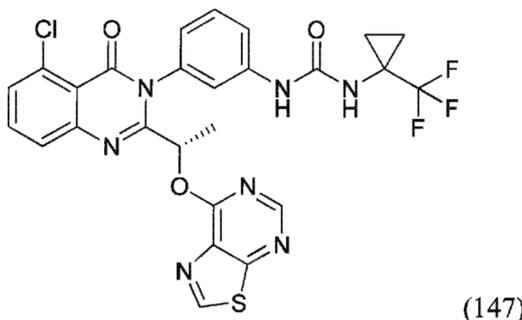
20

25

(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazol[5,4-d]pirimidin-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopentilurea (Compuesto 146). ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9,28 (s, 1H, rotámero menor), 9,26 (s, 1H, rotámero menor), 8,56 (s, 1H, rotámero mayor), 8,54 (s, 1H, rotámero mayor), 7,78 - 7,58 (m, 3H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,36 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6,03 (dd, $J = 13, 6\text{Hz}$, 1H, rotámero mayor), 5,96 (dd, $J = 13, 6\text{Hz}$, 1H, rotámero menor), 4,03 (pentet, $J = 6\text{Hz}$, 1H, rotámero menor), 3,94 (pentet, $J = 6\text{Hz}$, 1H, isómero mayor), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H, rotámero menor), 1,76 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H, rotámero mayor), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H). ES/MS 562,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

35



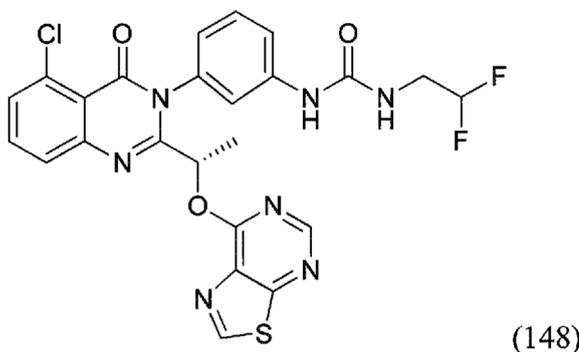
40

45

(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazol[5,4-d]pirimidina)-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)urea (Compuesto 147). ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9,40 (s, 1H, rotámero menor), 9,31 (s, 1H, rotámero mayor), 8,99 (s, 1H, rotámero mayor), 8,94 (s, 1H, menor rotámero), 7,70-7,54 (m, 3H), 7,33 - 7,09 (m, 2H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 5,31 (q, $J = 6\text{Hz}$, 1H, rotámero principal), 5,27 (q, $J = 6\text{Hz}$, 1H, rotámero menor), 1,64 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H, rotámero menor), 1,60 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H, rotámero mayor), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,28 - 0,19 (m, 2H). ES/MS 602,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

50

55

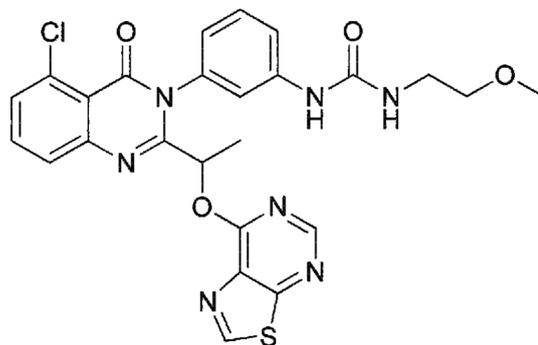


60

65

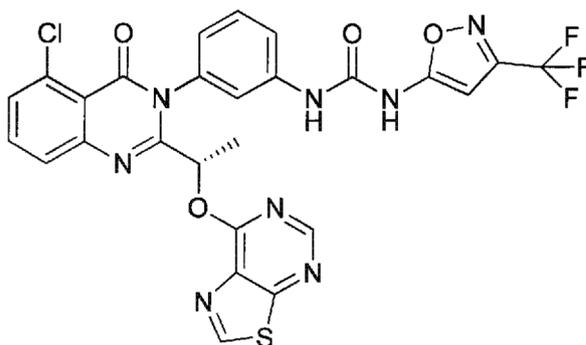
(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazol[5,4-d]pirimidin-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2-difluoroetilo)urea (Compuesto 148). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (s, 1H, rotámero menor), 9,39 (s, 1H, rotámero mayor), 8,86 (s, 1H, rotámero mayor), 8,62 (s, 1H, menor rotámero), 8,58 (s, 1H, rotámero mayor), 8,55 (s, 1H, rotámero menor), 7,75 - 7,53 (m, 5H), 7,33 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,12 (dt, $J = 7, 1\text{Hz}$, 1H, rotámero menor), 7,17 - 7,01 (m, 2H), 6,56 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H, rotámero menor), 6,36 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H, rotámero mayor), 6,03 (tt, $J = 56, 4\text{Hz}$, rotámero menor), 5,99 (tt, $J = 56, 4\text{Hz}$, rotámero mayor), 5,80 (dd, $J = 6\text{Hz}$,

1H, rotámero mayor), 5,72 (dd, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 1,68 - 1,64 (m, 3H). ES/MS 558,0 (M+H⁺).



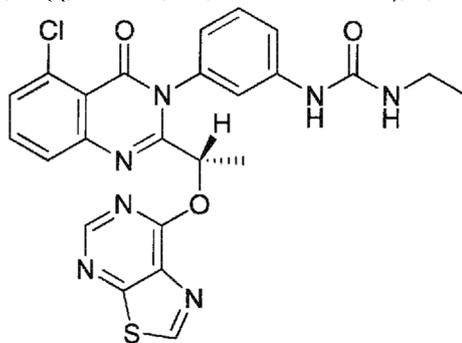
(149)

1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolopirimidin-7-ilo)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-metoxietilo)urea (Compuesto 149). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1H, rotámero menor), 9,39 (s, 1H, rotámero mayor), 8,71 (s, 1H, rotámero menor), 8,62 (s, 1H, menor rotámero), 8,60 (s, 1H, rotámero principal), 8,42 (s, 1H, rotámero principal), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,31 (t, J = 8Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8Hz, 1H, menor rotámero), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H, rotámero mayor), 7,13 - 6,96 (m, 1H), 6,28 (t, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 6,08 (t, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 5,78 (dd, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,72 (dd, J = 7Hz, 1H, rotámero menor), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 1,66 (app t, J = 6Hz, 3H). ES/MS 552,0 (M+H⁺).



(150)

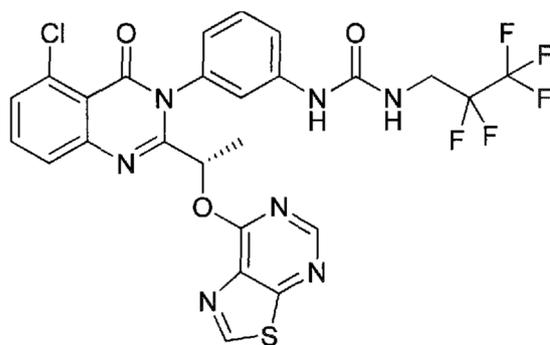
(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolopirimidin-7-ilo)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-(trifluorometilo)isoxazol-5-ilo)urea (Compuesto 150). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,40 (s, 1H, rotámero menor), 9,33 (s, 1H, rotámero mayor) 9,18 (s, 1H, rotámero menor), 8,77 (s, 1H, rotámero menor), 8,59 (s, 1H, rotámero menor), 8,52 (s, 1H, mayor), 7,75 - 7,50 (m, 4H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 6,43 (s, 1H, rotámero menor), 6,35 (s, 1H, rotámero mayor), 5,84 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,72 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 1,68 - 1,60 (m, 3H). ES/MS 629,0 (M+H⁺).



(151)

(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolopirimidin-7-ilo)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (Compuesto 151). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H, rotámero menor), 9,37 (s, 1H, rotámero mayor), 8,58 (s, 1H, rotámero menor), 8,57 (s, 1H, rotámero mayor), 8,40 (s, 1H, rotámero menor), 8,28 (s, 1H, rotámero mayor), 7,71 - 6,64 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,15 (bs, 1H, rotámero menor), 5,95 (bs, 1H, rotámero mayor), 5,74 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,68 (q, J =

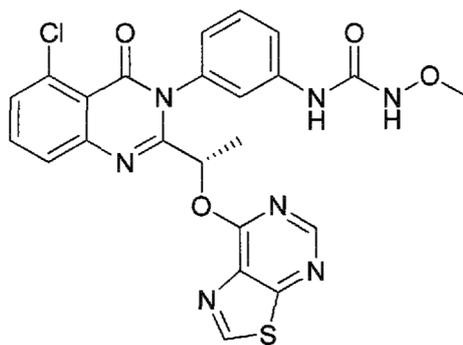
6Hz, 1H, rotámero menor), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 1,63 (t, J = 6Hz, 3H), 1,01 - 0,95 (m, 3H). ES/MS 522,0 (M+H⁺).



20

25

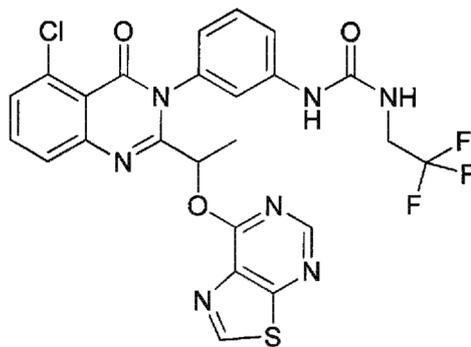
(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazol[5,4-d]pirimidin-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)urea (Compuesto 152). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H, rotámero menor), 9,36 (s, 1H, rotámero mayor), 8,94 (s, 1H, rotámero menor), 8,65 (s, 1H, mayor rotámero), 8,58 (s, 1H, rotámero menor), 8,54 (s, 1H, rotámero mayor), 7,71 - 7,49 (m, 4H), 7,31 (t, J = 8Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8, 2, 1Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8, 2, 1Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,77 (t, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 6,58 (t, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,75 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,68 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 3,96 (td, J = 16, 6Hz, 2H, rotámero menor), 3,89 (td, J = 16, 6Hz, 2H, isómero mayor), 1,66 - 1,61 (m, 3H). ES/MS 626,0 (M+H⁺).



45

50

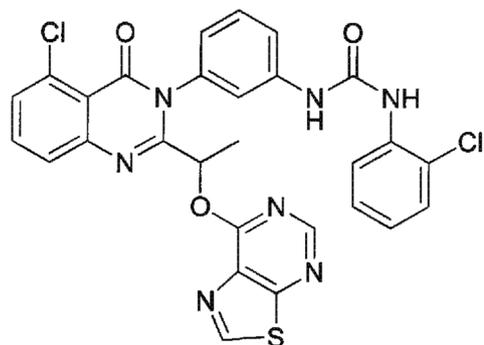
(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazol[5,4-d]pirimidin-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metoxiurea (Compuesto 153). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H, rotámero menor), 9,62 (s, 1H, rotámero menor), 9,52 (s, 1H, rotámero menor), 9,48 (s, 1H, mayor rotámero), 9,09 (s, 1H, rotámero menor), 8,79 (s, 1H, rotámero mayor), 8,63 (s, 1H, rotámero menor), 8,62 (s, 1H, rotámero mayor), 7,98 - 7,96 (m, 1H, mayor), 7,78 - 7,76 (m, 1H, rotámero menor), 7,74 (7,67, m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 3H), 7,37 (t, J = 8Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8Hz, 1H, rotámero mayor), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 5,75 - 5,68 (m, 1H, rotámero mayor), 3,53 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6Hz, 3H). ES/MS 523,9 (M+H⁺).



65

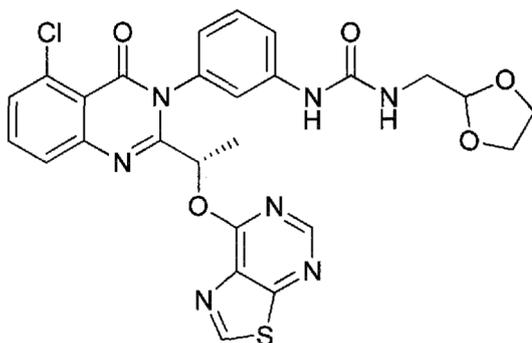
1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazol[5,4-d]pirimidin-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea (Compuesto 154). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1H, rotámero menor), 9,39 (s, 1H, rotámero mayor), 8,93 (s, 1H, rotámero menor), 8,63 (s, 1H, mayor rotámero), 8,61 (s, 1H, rotámero menor), 8,58 (s, 1H, rotámero mayor), 7,74 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,34 (t, J = 8Hz, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,82 (t, J = 6Hz, rotámero menor 1H), 6,63 (t, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,78 (q, J = 6Hz, 1H,

rotámero mayor), 5,72 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 1,67 (d, J = 6Hz, 3H, rotámero menor), 1,65 (d, 6Hz, 3H, rotámero mayor). ES/MS 576,0 (M+H⁺).



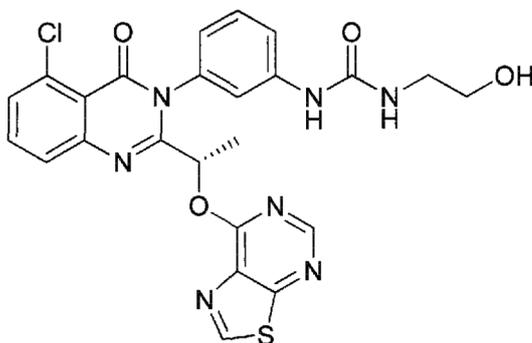
(156)

1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea (Compuesto 156). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H, rotámero menor), 9,36 (s, 1H, mayor rotámero), 9,21 (s, 1H, rotámero mayor), 8,57 (s, 1H, rotámero mayor), 8,53 (s, 1H, rotámero menor), 8,38 (s, 1H, rotámero menor), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8, 2Hz, 1H, rotámero menor), 7,03 (t, J = 8Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,63 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 5,97 - 5,85 (m, 1H), 1,72 - 1,66 (m, 3H). ES/MS 603,9 (M+H⁺).



(157)

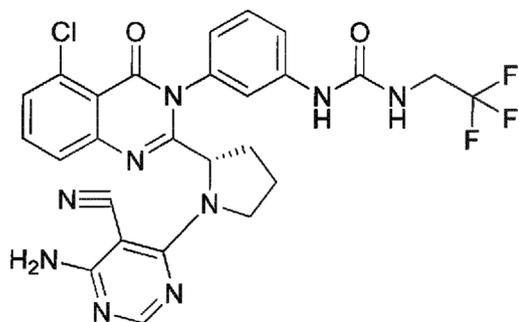
(S)-1-((1,3-dioxolan-2-ilo)metilo)-3-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidina)-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)urea (Compuesto 157). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1H, rotámero menor), 9,39 (s, 1H, rotámero mayor), 8,76 (s, 1H, rotámero menor), 8,61 (s, 1H, menor rotámero), 8,59 (s, 1H, rotámero principal), 8,44 (s, 1H, rotámero principal), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,31 (t, J = 8Hz, 1H, rotámero mayor), 7,25 - 7,21 (m, 1H, rotámero menor), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,28 (t, J = 6Hz, 1H, menor), 6,10 (t, J = 6Hz, 1H), 5,79 (J = 6 Hz, 1H, rotámero mayor), 5,72 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 4,86 (t, J = 4Hz, 1H, rotámero menor), 4,83 (t, J = 4Hz, 2H), 1,67 (d, J = 5Hz, 3H, rotámero menor), 1,65 (d, J = 5Hz, 3H, rotámero mayor). ES/MS 580,0 (M+H⁺).



(158)

(S)-1-(3-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-iloxi)etilo)quinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxietilo)urea (Compuesto 158). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H, rotámero menor), 9,40 (s, 1H, rotámero mayor), 8,76 (s, 1H, rotámero menor), 8,63 (s, 1H, rotámero menor), 8,62 (s, 1H, rotámero mayor), 8,47 (s, 1H, rotámero mayor), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,32 (t, J = 8 Hz, 1H, rotámero mayor), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H, rotámero menor), 7,15 (d, J = 8Hz, 1H, rotámero mayor), 7,08 - 6,99 (m, 2H),

6,28 (t, J = 6Hz, 1H, menor rotámero), 6,09 (t, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,79 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero mayor), 5,73 (q, J = 6Hz, 1H, rotámero menor), 4,75 - 4,71 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6Hz, 3H, rotámero menor), 1,66 (d, J = 6Hz, 3H, rotámero mayor). ES/MS 538,1 (M+H⁺).

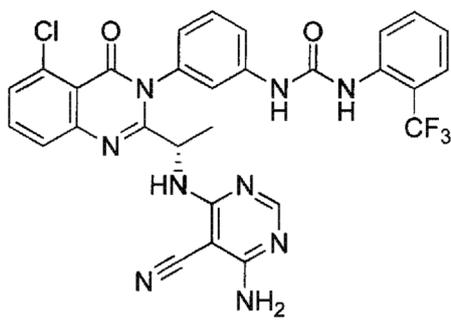


(S)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea (Compuesto 159). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H, rotámero menor), 9,39 (s, 1H, rotámero mayor), 8,93 (s, 1H, rotámero menor), 8,63 (s, 1H, rotámero mayor), 8,61 (s, 1H, rotámero menor), 8,58 (s, 1H, rotámero mayor), 7,74 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,34 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,82 (t, J = 6Hz, 1H rotámero menor) 6,63 (t, J = Hz, 1H rotámero mayor), 5,78 (q, J = 6 Hz, rotámero mayor), 5,72 (s, 1H, rotámero menor), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 1,67 (d, J = 6Hz, 3H, rotámero menor), 1,65 (d, J = 6Hz, 3H, rotámero mayor). ES/MS 584,2 (M+H⁺).

20

25

F. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) donde W² es CH, n es 1, R¹ es cloro, m es 0, R³ es metilo, R⁴ es 6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo, R⁶ es 2-trifluorometilfenilo, y R⁷ es H (Compuesto 113):



Una mezcla de (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(3-nitrofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (0,88 g, 1,9 mmol), que se preparó de la manera descrita anteriormente a partir de (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-nitrofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato, en ácido acético/agua (15 ml/10 ml) se trató con polvo de hierro (0,53 g, 9,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se añadió luego gota a gota a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (~200 ml). La mayor parte del material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo una vez con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas Celite y se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-4-amino-6-((1-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo. ES/MS 433,2 (M+H⁺). Una solución de 3-amino-2-trifluorometilpiridina (0,50 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató gota a gota con clorofornato de fenilo (0,24 g, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar fenilo (2-(trifluorometilo)piridin-3-ilo)carbamato. ES/MS m/z = 283,1 (M+H⁺). El fenilo (2-(trifluorometilo)piridin-3-ilo)carbamato (0,16 g, 0,56 mmol) se añadió a una solución de (S)-4-amino-6-((1-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (0,22 g, 0,51 mmol) en DMF (3 mL) y DIEA (0,13 g, 1,0 mmol), y DMAP (0,060 g, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 45°C durante 30 minutos. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%) para proporcionar (S)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)piridin-3-ilo)urea (Compuesto 113). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s,

45

50

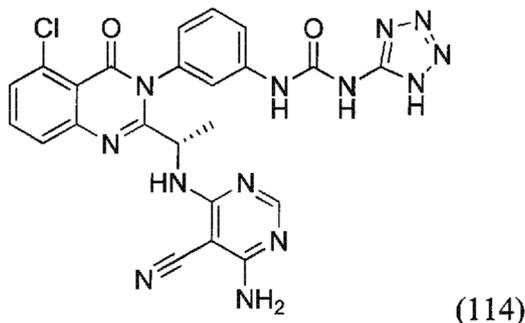
55

60

65

0,5H), 9,66 (s, 0,5H), 8,49 - 8,40 (m, 3H), 8,01 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,5H), 7,91 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 7,85 - 7,78 (m, 1,5H), 7,76 - 7,70 (m, 1,5H), 7,68 (ddd, $J = 8,2, 3,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 7,8, 3,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,51 (br, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,20 (ddd, $J = 7,8, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 7,17 (ddd, $J = 7,5, 2,0, 1,4$ Hz, 0,5H), 4,92 (m, 0,5H), 4,85 (m, 0,5 H), 4,29 (bs, 1H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H). ES/MS 621,1 (M+H⁺).

G. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (II) utilizando los procedimientos descritos anteriormente:

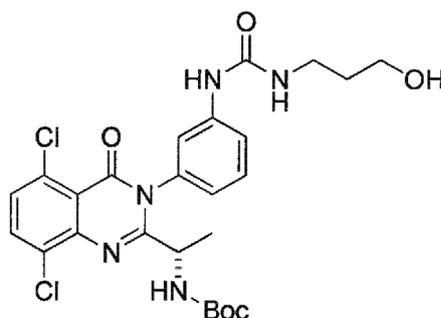


(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1H-tetrazol-5-ilo)urea (Compuesto 114) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,33 (s, 0,5H), 9,27 (s, 0,5H), 8,09 (s, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 7,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,68 (td, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,52 (bs, 2H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,27 (ddd, $J = 7,8, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 7,21 (ddd, $J = 7,9, 2,0, 1,0$ Hz, 0,5H), 4,93 (m, 0,5H), 4,80 (m, 0,5H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES/MS 544,2 (M+H⁺).

Ejemplo 6. Preparación de un compuesto de Fórmula (2b) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

[0214]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (2b) donde W² es CH, n es 2, cada R¹ es cloro, m es 0, R³ es metilo, R⁶ es hidroxipropilo, R⁷ es H y R⁵ es hidrógeno:



Una solución de (S)-terc-butilo(1-(3-(3-aminofenilo)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato (60 mg, 0,134 mmol) en THF (1 ml) se trató con fenilo cloroformiato (0,034 ml, 0,268 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. Luego se añadieron DMF (0,4 ml), 3-aminopropanol (0,020 ml, 0,268 mmol) y DMAP (16 mg, 0,134 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas seguido de concentración a presión reducida. El material en bruto se purificó por columna de cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30%) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-(3-(3-hidroxipropilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS *m/z* = 550,1 (M+H⁺).

B. Los siguientes compuestos de Fórmula (2b) se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente:

(S)-terc-butilo(1-(5,8-dicloro-3-(3-(3-(3-hidroxipropilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

(S)-terc-butilo(1-(5-cloro-8-fluoro-3-(3-(3-(3-hidroxipropilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

- (S)-terc-butilo(1-(8-cloro-3-(3-(3-(3-hidroxiopropilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 5 (S)-terc-butilo(1-(8-fluoro-3-(3-(3-(3-hidroxiopropilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(3-(3-(3-(5-(terc-butilo)isoxazol-3-ilo)ureido)fenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 10 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(2,2,2-trifluoroetilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 15 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)-4-fluorofenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(4-fluoro-3-(3-isopropilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 20 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(ciclopentilsulfonilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(ciclopropilsulfonilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 25 (S)-terc-butilo 2-(3-(3-(3-(3-((1,3-dioxolan-2-ilo)metilo)ureido)fenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- 30 (S)-terc-butilo 2-(5-cloro-3-(3-(3-(2-metoxietilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butilo 2-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(piridin-2-ilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- 35 (S)-terc-butilo 2-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butilo 2-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(piridin-2-ilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-(dimetilamino)etilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-hidroxietilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- 45 (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(piridin-3-ilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- 50 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-fenilureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-ciclobutilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-ciclohexilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 55 (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-ciclopentilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-isopropilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- 60 (S)-terc-butilo (1-(3-(3-(3-(terc-butilo)ureido)fenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-fluoroetilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- 65

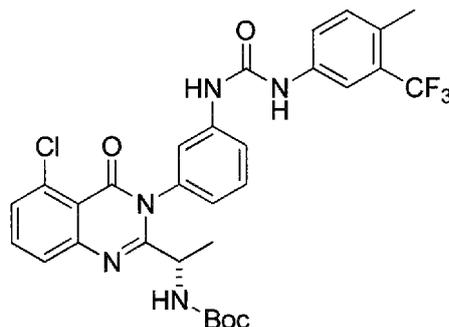
- (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-ciclopropilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-propilureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 5 (R)-terc-butilo (2-(benciloxi)-1-(5-cloro-3-(3-(3-idroxi-propilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-idroxi-propilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 10 terc-butilo((1S)-1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-idroxi-propilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo 3-(3-(3-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)propanoato;
- 15 (R)-terc-butilo (2-(benciloxi)-1-(5-cloro-3-(3-(3-etilureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato
- 20 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(3-metoxi-propilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo 2-(3-(3-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)-2-metilpropanoato;
- 25 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(1-idroxi-2-metilpropano-2-ilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(3-idroxi-2,2-dimetilpropilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 30 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(4-idroxi-2-metilbutan-2-ilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 35 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-(2-idroxi-etoxi)fenilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-(metilsulfonilo)fenilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 40 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(3-idroxi-3-metilbutilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;
- 45 (S)-1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2-difluoroetilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopentilurea;
- 50 (S)-1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-(trifluorometilo)isoxazol-5-ilo)urea;
- 55 (S)-1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-metoxietilo)urea;
- 60 (S)-1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metoxiurea;
- 1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea;
- 65 1-(3-(2-(1-((triosopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea;

(S)-1-((1,3-dioxolan-2-ilo)metilo)-3-(3-(2-(1-((trisisopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea;

(S)-1-(3-(2-(1-((trisisopropilsililo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxi)etilo)urea; y

(S)-terc-butilo 2-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(2,2,2-trifluoro)etilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato.

C. Preparación de un compuesto de Fórmula (2b) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^3 es metilo, R^6 es 3-trifluorometilo-4-metilfenilo, R^7 es H y R^5 es hidrógeno:

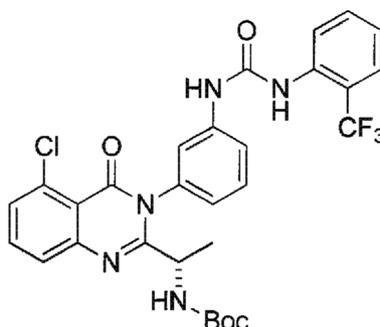


Una solución a de 4-cloro-3-trifluorometilfenilina (0,27 g, 1,4 mmol) en DMSO (7 ml) se trató con 1,1-carbonildiimidazol (0,26 g, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas antes de (S)-terc-butilo(1-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato (0,54 g, 1,3 mmol) se añadió en una sola porción. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo))ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS m/z = 636,1 ($M+H^+$).

D. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (2b) utilizando los procedimientos descritos anteriormente:

(S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-clorofenilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato

E. Preparación de un compuesto de Fórmula (2b) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^3 es metilo, R^6 es 2-trifluorometilfenilo y R^5 es hidrógeno:



Una solución de (S)-terc-butilo(1-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato (0,43 g, 1,0 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con isocianato de 2-trifluorometilfenilo (0,22 g, 0,17 ml, 1,2 mmol). Después de 1 hora de reposo a temperatura ambiente, la mezcla se trató con MeOH (~ 1 ml) y luego se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(2-trifluorometilfenilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS m/z = 602,1 ($M+H^+$).

F. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (2b) utilizando los procedimientos descritos anteriormente:

(S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(2,4-difluorofenilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

5 (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-(2,6-diclorofenilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

(S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-cianofenilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato

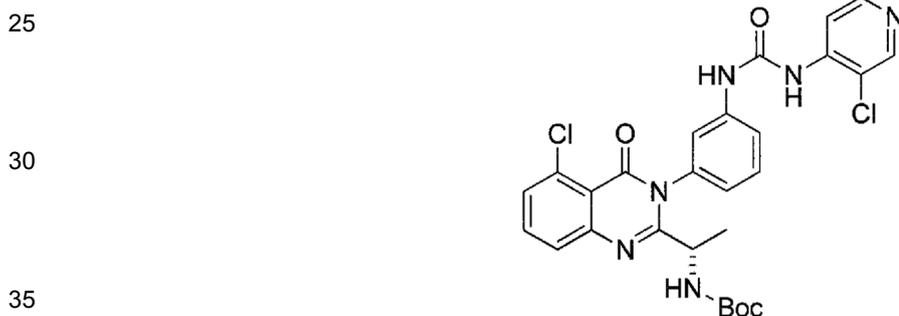
10 (S)-terc-butilo (1-(3-(3-(3-(2-clorofenilo)ureido)fenilo)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato

(S)-terc-butilo (1-(5-cloro-3-(3-(3-(2-metoxifenilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

15 (S)-terc-butilo (1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(3-(o-tolil)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

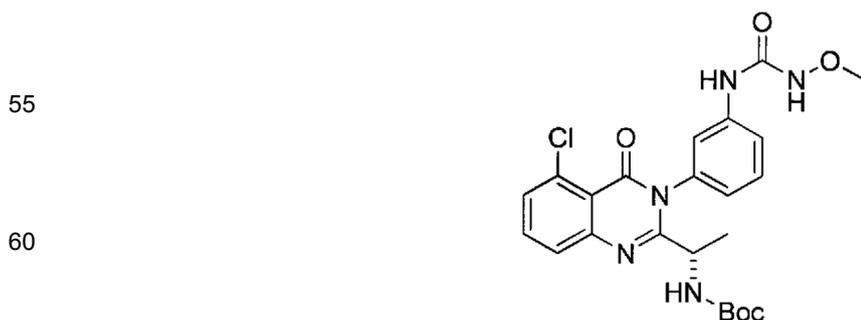
(S)-terc-butilo(1-(5-fluoro-4-oxo-3-(3-(3-(2-(trifluorometilo)fenilo)ureido)fenilo)-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato;

20 G. Preparación de un compuesto de Fórmula (2b) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^3 es metilo, R^6 es 3-cloro-4-piridinilo y R^5 es hidrógeno



40 Se añadió trietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol) a una mezcla casi homogénea de 4-amino-3-cloropiridina (0,21 g, 1,6 mmol) en benceno (16 ml). Se añadió trifosgeno (0,24 g, 0,80 mmol) rápidamente gota a gota como una solución en el documento benceno (3 ml). La mezcla se calentó durante la noche a 100°C. Se añadió gota a gota (S)-terc-butilo(1-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato (0,37 g, 0,89 mmol) como una solución en diclorometano (3 ml) a la mezcla de isocianato a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de etanolamina (0,20 ml) y concentración a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y dos veces con metanol/diclorometano al 10%. Los extractos combinados se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 , eluyendo con metanol/acetato de etilo en hexanos para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-cloropiridin-4-ilo)ureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS m/z = 569,1 ($M+H^+$).

50 H. Preparación de un compuesto de Fórmula (2b) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^3 es metilo, R^6 es metoxi y R^5 es hidrógeno:



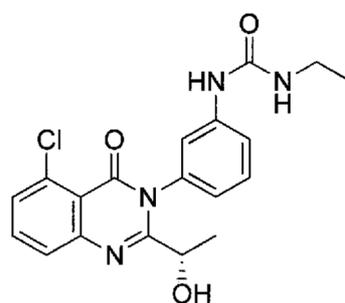
65 Una solución de (S)-terc-butilo(1-(3-(3-aminofenilo)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato y TEA (0,66 g, 6,5 mmol) en DCM (42 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató con CDI (1,1 g,

6,5 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó 5 minutos en el baño antes de retirar el baño y agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volvió a enfriar en un baño de agua con hielo. Se añadió clorhidrato de metoxilamina sólido (2,3 g, 28 mmol) en una sola porción, seguido de TEA (2,8 g, 28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de lavarse sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-terc-butilo(1-(5-cloro-3-(3-(3-metoxiureido)fenilo)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)carbamato. ES/MS $m/z = 488,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 7. Preparación de un compuesto de Fórmula (3c) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

[0215]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (3c) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^3 es metilo, R^6 es etilo y R^7 es H:



A (S)-1-(3-(2-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea (0,4 g, 0,64 mmol) se añadió THF (8 ml) seguido de HF^*Pyr (~ 1 ml, XS). Después de 20 min, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (50 ml). La capa orgánica se concentró y el material se secó (Na_2SO_4). El material se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar (S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolina-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea y se usa sin purificación adicional.

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (3c) utilizando los procedimientos descritos anteriormente:

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)urea;

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2-difluoroetilo)urea;

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopentilurea;

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)urea;

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-(trifluorometilo)isoxazol-5-ilo)urea;

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;

1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-metoxietilo)urea;

(S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metoxiurea;

1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea;

1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea;

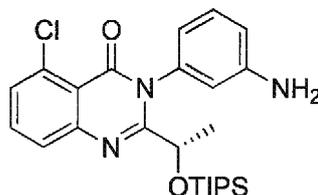
(S)-1-((1,3-dioxolan-2-ilo)metilo)-3-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea;

y (S)-1-(3-(5-cloro-2-(1-hidroxietilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxietilo)urea.

Ejemplo 8. Preparación de un compuesto de Fórmula (5c) (aquellos compuestos que no conducen a compuestos abarcados por las reivindicaciones se dan solo con fines comparativos):

[0216]

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (5c) donde W^2 es CH, n es 1, R^1 es cloro, m es 0, R^3 es metilo y PG es triisopropilsililo:



Una solución de (S)-5-cloro-3-(3-nitrofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)quinazolina-4 (3H)-ona (1,3 g, 2,6 mmol) en 24 ml de THF y 18 ml de EtOH se trató con cloruro de estaño (II) (4,89 g, 26 mmol) y se calentó a 65°C. Después de 30 minutos de agitación, la reacción se enfrió a TA y se añadió gota a gota NaOH acuoso (26 ml, 52 mmol, 2 N) con agitación vigorosa. Después de 1 h, la reacción se filtró y el filtrado se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró a través de celite y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio (S)-3-(3-aminofenilo)-5-cloro-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)quinazolina-4 (3H)-ona. $[M+H]^+ = 471,22$.

20 Ejemplos biológicos

[0217] Los compuestos de Fórmula (I) se caracterizaron por su actividad enzimática contra las isoformas de PI3K. Ciertos compuestos de la presente solicitud, incluidos ciertos compuestos de Fórmula (II) y (III) también se caracterizaron 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 fosfatidilinositida 3-fosfato 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.

[0218] Isoformas de PI3K de clase I se expresaron y se 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 μ M), PIP2 2 μ M, glicerol al 5%, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM, 0,05% (v/v) Chaps, 1 mM de ditiotreitolo 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-dihidroquinazolin-2-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo) se añadieron a la solución de ensayo y se incubaron durante 30 minutos a 25°C. Además, los compuestos 24-164 se añadieron a la solución de ensayo y se incubaron durante 30 minutos a 25°C de manera similar. 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 μ s de retraso y 500 μ s de ventana de lectura).

[0219] Los resultados se normalizaron en base a controles positivos (1 μ M wortmanina) y negativos (DMSO), y los valores CI_{50} para PI3K α , β , δ , y γ se calcularon a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta para una ecuación de cuatro parámetros. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro del triple de la media informada.

[0220] La Tabla 2 resume los valores de CI_{50} (nM) para las isoformas de PI3K β , δ y γ . Los resultados indican que ciertos compuestos de Fórmula (I), (II) o (III) inhiben tanto PI3K δ como PI3K β . Además, el Compuesto X exhibió PI3K δ CI_{50} de 0,2 nM, PI3K β CI_{50} de 11 nM, PI3K γ CI_{50} 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.

ES 2 763 103 T3

Tabla 2. Los valores de CI₅₀ (nM) para las isoformas de PI3K β, δ y γ.

	Compuesto	β CI ₅₀	δ CI ₅₀	γ CI ₅₀
5	1	14	0,7	1300
	2	6 6	0,5	60
	3	12	0,8	460
	4	29	1	4400
	5	526	2	81
10	6	32	4	620
	7	7	1	2700
	8	2	0,4	200
	9	2	0,6	220
15	10	7	1	2700
	11	37	3	8500
	12	6	0,3	230
	13	7	0,6	510
	14	10	1	360
20	15	10	1	330
	16	17	2	3200
	17	51	2	1400
	18	8	0,5	1200
25	19	28	3	> 10000
	20	11	0,6	1400
	21	196	19	> 10000
	22	7	0,7	300
	23	12	2	3900
30	24	25	1	660
	25	24	1	700
	26	313	12	7200
	27	5 5	2	600
	28	267	46	> 10000
35	29	8	1	440
	30	252	22	> 10000
	31	21	2	1100
	32	25	4	1800
40	33	4 4	0,8	380
	34	22	3	5000
	35	5 5	1	200
	36	299	10	> 10000
	37	243	7	> 10000
45	38	52	1	1500
	39	8	0,5	1200
	40	28	3	> 10000
	41	11	0,8	1400
	42	170	130	> 10000
50	43	18	13	> 10000
	44	320	230	> 10000
	45	6	2	1800
	46	35	17	> 10000
	47	36	26	> 10000
55	48	7 7	3	> 10000
	49	230	24	> 10000
	50	84	22	> 10000
	51	67	17	7900
60	52	340	39	> 10000
	53	550	75	> 10000
	54	2600	250	> 10000
	55	12	3	1800
	56	6600	880	> 10000
65	57	580	610	> 10000

ES 2 763 103 T3

(Continuación)

	Compuesto	β CI₅₀	δ CI₅₀	γ CI₅₀
5	58	1300	24	> 10000
	59	610	56	2300
	60	210	4	210
	61	1130	8	2500
	62	7	4	3800
10	63	29	29	5400
	64	7	8	> 10000
	65	220	82	> 10000
	66	4	9	3700
	67	38	98	> 10000
15	68	220	130	> 10000
	69	110	8	5200
	70	12	2	1500
	71	29	11	2000
20	72	4	5	1300
	73	38	17	5600
	74	11	3	4500
	75	10	9	> 10000
	76	5 5	7	4400
25	77	420	27	9500
	78	16	32	4900
	79	71	2	680
	80	120	0,9	250
	81	350	2	2800
30	82	29	16	8600
	83	13	9	3300
	84	97	38	7800
	85	420	49	7400
35	86	22	19	4300
	87	21	33	4500
	88	4	2	2700
	89	6	6	4300
	90	5	7	3400
40	91	32	19	1400
	92	16	1	1600
	93	70	110	3700
	94	5500	78	> 10000
45	95	59	5	1000
	96	230	5	2600
	97	120	5	6000
	98	58	29	3300
	99	8	19	1600
50	100	1	3	1400
	101	5	13	2500
	102	7	31	670
	103	2	7	640
	104	8	30	740
55	105	3	9	800
	106	4800	20	> 10000
	107	16	6	1500
	108	3	24	8500
	109	9	2	2600
60	110	16	57	> 10000
	111	4	7	4300
	112	6	26	1600
	113	23	11	3900
65	114	37	10	3800

ES 2 763 103 T3

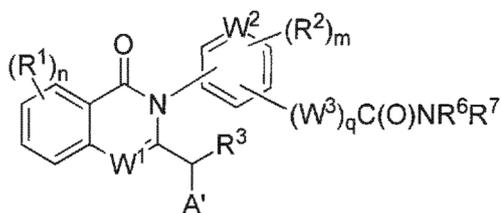
(Continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Compuesto	β Cl ₅₀	δ Cl ₅₀	γ Cl ₅₀
115	14	5	3700
116	2	4	> 10000
117	4	6	8300
118	3	8	1000
119	3	5	1400
120	9	7	4800
121	3	3	1600
122	3	4	2000
123	7	3	2200
124	14	9	3300
125	7	7	3400
126	8	4	2900
127	8	5	5800
128	9	4	5600
129	9	4	5600
130	24	6	> 10000
131	43	41	> 10000
132	21	10	8700
133	50	82	10000
134	5	10	6000
135	16	35	3500
136	1800	610	> 10000
137	33	12	7600
138	4	7	5200
139	30	13	8100
140	6	5	5100
141	6	6	1600
142	12	6	7100
143	7	5	1500
144	17	4	6500
145	30	8	2500
146	57	6	2200
147	16	12	2300
148	8	5	1800
149	60	11	3500
150	47	5	840
151	20	4	1300
152	17	10	2500
153	48	4	1600
154	4	5	1400
156	41	2	930
157	25	7	3100
158	9	4	900
159	42	33	5600
160	2400	66	> 10000
161	2	1	70
162	21	1	2600
163	11	2	8200
164	2	1	420

REIVINDICACIONES

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



(J)

en donde:

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

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

q es 0 o 1;

W¹ es N y W² es C(R^w);

W³ es CH₂ o NH;

R^w es hidrógeno, halo, o alquilo opcionalmente sustituido;

A' es NR⁵R⁴, OR⁴ o NR⁵C(O)R⁴;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi sustituido, hidroxilo, sulfonilo opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido cicloalquilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R² es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

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

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

R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

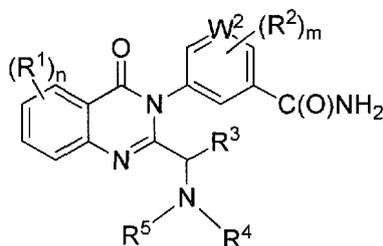
R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, u opcionalmente heteroarilo sustituido; y

R⁷ es hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (I):



(I)

en donde:

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

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

W² es C(R^w);

R^w es hidrógeno, halo, o alquilo;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

5 R^4 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo, haloalquilo, y $-NH_2$; y

R^5 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos, en donde

15 (i) n es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1 o 2;

W^2 es $C(R^w)$;

R^w es hidrógeno, halo, o C_{1-6} alquilo;

20 cada R^1 es independientemente halo, ciano, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo o C_{1-6} alquilsulfonilo;

cada R^2 es independientemente halo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, o C_{3-8} arilo opcionalmente sustituido;

25 R^4 es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene al menos un anillo aromático y al menos dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros que son independientemente halo, ciano, $-NH_2$, C_{1-6} haloalquilo, u C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; y

30 R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros; y/o

(ii) cada R^1 es cloro, bromo, fluoro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, o ciano; y/o

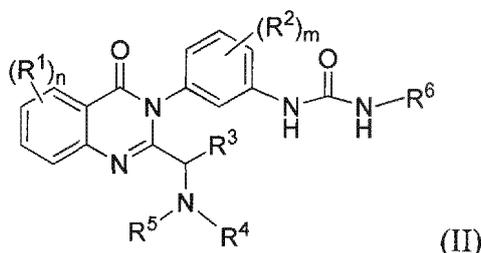
(iii) cada R^2 es cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, propilo, metoxipropilo, metoxietilo, etoxipropilo, o etoxietilo; y/o

35 (iv) R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o fenilo; y/o R^5 es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo de pirrolidinilo; y/o

40 (v) R^4 es un heteroarilo monocíclico que tiene al menos dos átomos de nitrógeno, en donde R^4 está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros que son independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo, trifluorometilo, o $-NH_2$; preferiblemente R^4 es pirimidinilo sustituido con dos o tres miembros que son independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, difluorometilo o $-NH_2$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (II):

45



50

55 en donde:

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

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

60 cada R^1 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

65 R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros que son independientemente halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, -NH₂, haloalquilo opcionalmente sustituido, o alquinilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o es heteroarilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

(i) n es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alqueno opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

cada R² es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido; R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, u C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

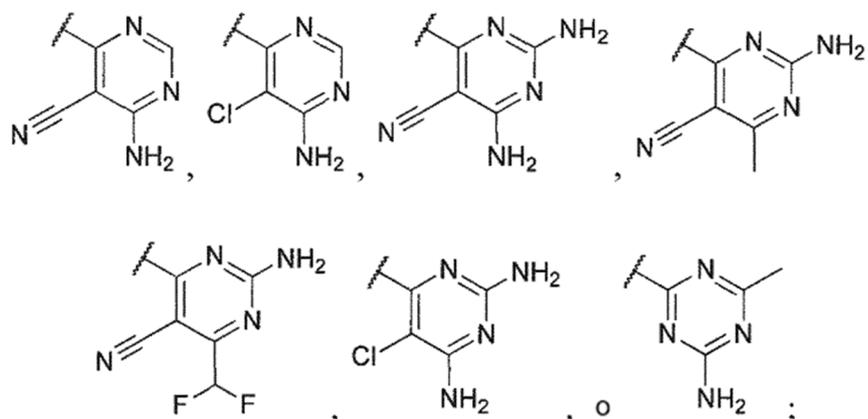
R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 miembros que son independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, o -NH₂;

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 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son cada uno independientemente halo, hidroxilo, sulfonilo o C₁₋₄ alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido; y/o

(ii) R⁶ es hidrógeno; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi, amino o C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ haloalquilo; C₁₋₆ alquilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; ciclobutilsulfonilo; ciclopentilsulfonilo; ciclohexilsulfonilo; fenilsulfonilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₆ alquilo, amino o ciano; ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente carboxi, halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₃, o C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, carboxi, halo o ciano; piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; isoxazolilo opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano; o tetrazolilo; preferiblemente R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, (1,3-dioxolan-2-ilo)metilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-hidroxil-2-metilpropano-2-ilo, 2-carboxipropano-2-ilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 3-hidroxil-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxil-3-metilbutilo, 4-hidroxil-2-metilbutan-2-ilo, metoxi, SO₂CH₃, ciclopentilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, 4-fluorofenilsulfonilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 1-(trifluorometilo)ciclopropilo, piridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-3-ilo, tetrazolilo, 3-(trifluorometilo)isoxazol-5-ilo, trifluor-5-ilo)isoxazol-3-ilo, fenilo, 2-carboxifenilo, 2-sulfinoifenilo, 2-(2-carboxietoxi)fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 2-(2-hidroxietoxi)fenilo, 2-(metilsulfonilo)fenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, o 2-metoxifenilo; y/o

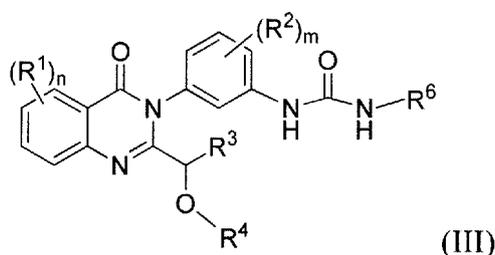
(iii) R⁴ es pirimidinilo o triazinilo, en donde el pirimidinilo y triazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 miembros que son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o -NH₂; preferiblemente R⁴ es



25 y/o
 (iv) R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o metilo sustituido con fenilmetoxi o metoxi; y/o
 R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo
 heterocíclico de cinco miembros que opcionalmente tiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y
 S, en donde el anillo heterocíclico de cinco miembros está opcionalmente sustituido con metoxi,
 difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, halo o metilsulfonilamino; preferiblemente el R³-R⁵ anillo heterocíclico
 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, o yodo; y/o
 (v) cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alqueno; y/o
 (vi) cada R² es independientemente halo o C₁₋₄ alquilo,

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (III):



45 en donde:

50 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente
 sustituido, alcoxi sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o
 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
 cada R² es independientemente halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente
 sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;
 R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente
 sustituido;
 R⁴ es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos que son
 independientemente halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, o -NH₂; y
 R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente
 sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente
 sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una
 mezcla de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde

65 (i) n es 0, 1, 2 o 3;
 m es 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alqueno opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

cada R² es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, u C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, o -NH₂; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilsulfonilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, o C₅₋₈ heteroarilo opcionalmente sustituido;

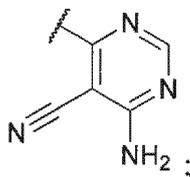
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos; y/o

(ii) cada R¹ es independientemente halo, ciano, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alqueno, preferiblemente halo; y/o

(iii) cada R² es independientemente halo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ alquilo, preferiblemente halo o C₁₋₄ alquilo; y/o

(iv) R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o metilo sustituido con fenilmetoxi o metoxi; y/o

(v) R⁴ es pirimidinilo o triazinilo, en donde el pirimidinilo y triazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o -NH₂, preferiblemente R⁴ es



y/o

(vi) R⁶ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxilo, amino, o C₃₋₆ heterocicloalquilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ haloalquilo; C₁₋₆ alquilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; ciclobutilsulfonilo; ciclopentilsulfonilo; ciclohexilsulfonilo; fenilsulfonilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₆ alquilo, amino o ciano; ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente halo, C₁₋₆ haloalquilo, carboxilo o hidroxilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente carboxilo, halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, ciano, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₃, o C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente hidroxilo, carboxilo, halo o ciano; piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano, isoxazolilo opcionalmente sustituido con halo, C₁₋₃ haloalquilo, C₁₋₃ alquilo, o ciano o tetrazolilo; o R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, (1,3-dioxolan-2-ilo)metilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-hidroxietilpropano-2-ilo, 2-carboxipropano-2-ilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 3-hidroxietilpropano-2-ilo, 3-hidroxietilpropano-2-ilo, 4-hidroxietilpropano-2-ilo, metoxi, SO₂CH₃, ciclopentilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, 4-fluorofenilsulfonilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 1-(trifluorometilo)ciclopropilo, piridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-3-ilo, tetrazolilo, 3-(trifluorometilo)isoxazol-5-ilo, trifluor-5-ilo)isoxazol-3-ilo, fenilo, 2-carboxifenilo, 2-sulfonifenilo, 2-(2-carboxietoxi)fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 2-(2-hidroxietoxi)fenilo, 2-(metilsulfonilo)fenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo o 2-metoxifenilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo))amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;

(S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo))amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;

(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo))amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;

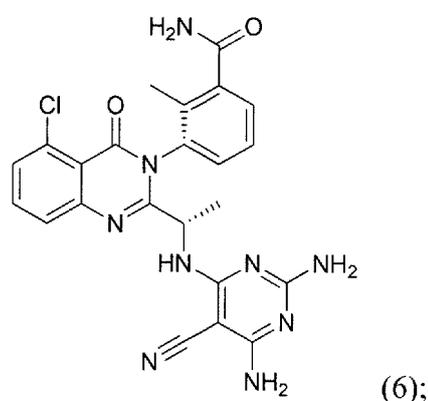
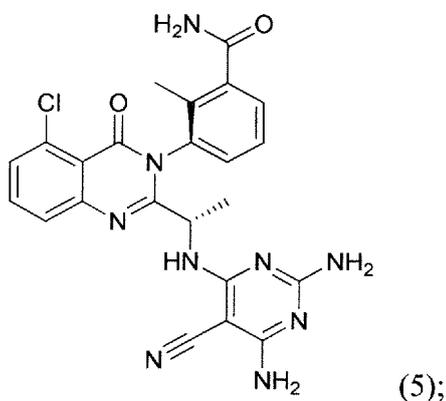
(S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo))amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;

- (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-metilbenzamida;
- (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 5 (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5,8-dicloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 10 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 15 (S)-3-(2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 20 (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 25 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 30 (S)-3-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)butilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 35 (S)-3-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-(difluorometilo)pirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-cloro-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 40 (S)-3-(8-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 45 (S)-3-(8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(8-ciano-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(8-ciano-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 50 (S)-3-(2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)propilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)propilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- 55 (S)-3-(2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-5-(difluorometilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(8-ciano-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)benzamida;
- (S)-3-(2-(((6-amino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino) (ciclopropilo)metilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-5-fluorobenzamida;
- 60 (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-5-fluorobenzamida;
- (S)-3-(5-cloro-2-(ciclopropilo((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-ilo)amino)metilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-5-fluorobenzamida;
- 65 1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)-2-metilbutilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (R)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-

- etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 5 (S)-1-(3-(5-alil-2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 10 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxo-5-(trifluorometilo)quinazolina-3(4H)-
 ilo)fenilo)-3-etilurea;
 15 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 20 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-metilo-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 25 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo) (metilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-
 3-etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-clorofenilo)-
 3-etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-4-metilfenilo)-
 3-etilurea;
 30 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-
 3-etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-
 idrossipropilo)urea;
 35 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-
 idrossipropilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-
 3-(3-idrossipropilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 (3-idrossipropilo)urea;
 40 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-
 idrossipropilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-ciano-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 45 1-(3-(2-((2S,4S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)-4-fluoropirrolidin-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-
 ilo)fenilo)-3-etilurea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(5-
 (terc-butilo)isoxazol-3-ilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-
 (trifluorometilo)ciclopropilo)urea;
 50 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-
 trifluoroetilo)urea;
 (S)-1-(5-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-fluorofenilo)-
 3-isopropilurea;
 55 (S)-1-(5-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-fluorofenilo)-
 3-etilurea;
 (S)-N-((3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-
 ilo)fenilo)carbamoilo)ciclopentanosulfonamida;
 (S)-N-((3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-
 ilo)fenilo)carbamoilo)ciclopropanosulfonamida;
 60 (S)-1-((1,3-dioxolan-2-ilo)metilo)-3-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-
 oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 etilurea;
 65 (S)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-
 piridin-2-ilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)urea;

- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- 5 (S)-1-(3-(2-(1-((4-amino-6-metilo-1,3,5-triazin-2-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)-2-clorofenilo)-3-etilurea;
- 10 (S)-2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido benzoico;
- (S)-2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido bencenosulfónico;
- (S)-2-(2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)fenoxi)ácido acético;
- 15 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea;
- 20 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)fenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,6-diclorofenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,4-difluorofenilo)urea;
- 25 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-cianofenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(otolilo)urea;
- 30 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-clorofenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-metoxifenilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)fenilo)urea;
- 35 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-cloropiridin-4-ilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(trifluorometilo)piridin-3-ilo)urea;
- 40 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1Htetrazol-5-ilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-metoxiurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(dimetilamino)etilo)urea;
- 45 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxietilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-fenilurea;
- 50 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(piridin-3-ilo)urea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-isopropilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopentilurea;
- 55 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclohexilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-cyclobutilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(terc-butilo)urea;
- 60 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-ciclopropilurea;
- (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-propilurea;
- 65 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-fluoroetilo)urea;

(S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-3-propilo)urea;
 1-(3-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-hidroxi-3-propilo)urea;
 5 (R)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-3-propilo)urea;
 (R)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)-2-(benciloxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;
 10 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-metoxi-3-propilo)urea;
 (S)-3-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)ácido propanoico;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-ilo)urea;
 15 (S)-2-(3-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)ureido)-2-ácido metilpropanoico;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-ilo)urea;
 20 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(3-hidroxi-3-metilbutilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(2-hidroxi-2-etilo)fenilo)urea;
 25 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)amino)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2-(metilsulfonil)fenilo)urea;
 (S)-1-(3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)pirrolidina-2-ilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetilo)urea;
 30 (S)-1-(3-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-ilo)oxi)etilo)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-ilo)fenilo)-3-etilurea;



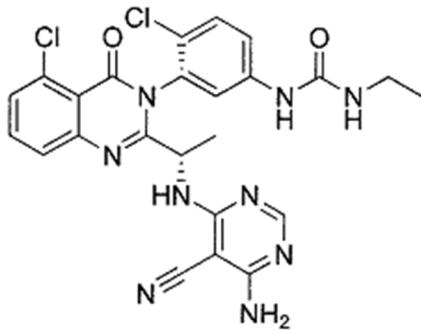
50

55

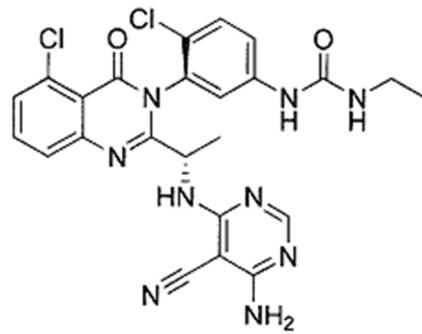
60

65

5



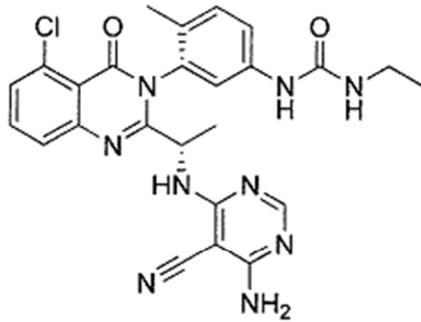
(58);



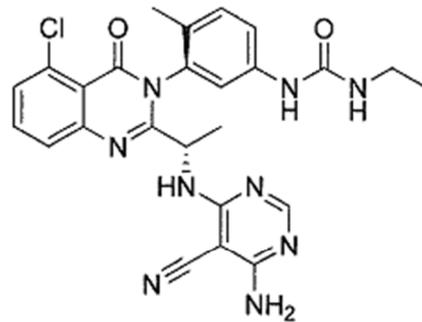
(59);

10

15



(60);

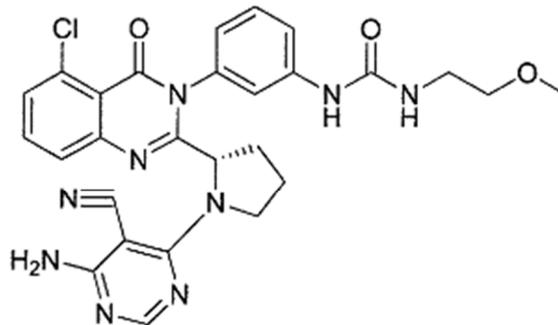


(61);

20

25

30

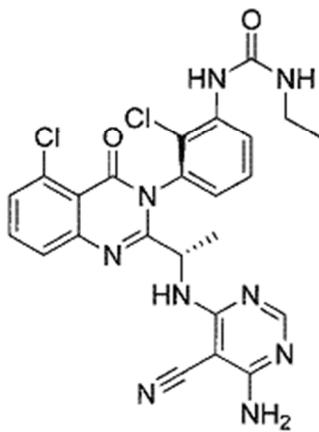


(84);

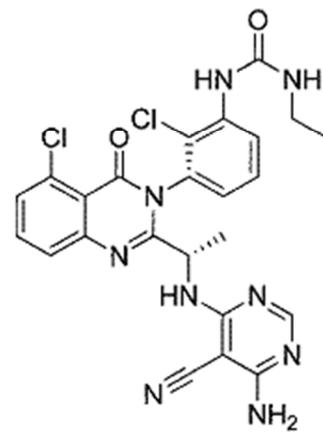
35

40

45



(94); y



(95);

50

55

60

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o una mezcla de los mismos.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un atropisómero.

65

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 **11.** Un compuesto, o una sal, isómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en un método para tratar una enfermedad o afección en un humano que lo necesite, en donde la enfermedad o afección es (A) 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 o enfermedades autoinmunes; o (B) artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluida diabetes tipo I), 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 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, cáncer neuroendocrino, cáncer 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 tejido blando, en donde el sólido el tumor es preferiblemente 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.

15 **12.** Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en la inhibición de la actividad de un polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa.

20 **13.** Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en la inhibición de reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de células cancerosas.

25 **14.** Un kit que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y una etiqueta y/o instrucciones de uso.

30 **15.** Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

35

40

45

50

55

60

65