



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 981**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04727325 .5**
86 Fecha de presentación : **14.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1613619**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54 Título: **Derivados de quinazolina para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **16.04.2003 EP 03290951**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Heron, Nicola, Murdoch;**
Pasquet, Georges, Rene;
Mortlock, Andrew, Austen y
Jung, Frederic, Henri

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 301 981 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina para el tratamiento del cáncer.

5 La presente invención se refiere a derivados de quinazolina para uso en el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades proliferativas tales como cáncer, y en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades proliferativas, y a procedimientos para su preparación, así como a composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo.

10 El cáncer (y otras enfermedades hiperproliferativas) se caracteriza por la proliferación celular descontrolada. Esta pérdida de la regulación normal de la proliferación celular parece que ocurre a menudo como resultado del daño genético a las rutas celulares que controlan el progreso a través del ciclo celular.

15 En eucariotas, se piensa que una cascada ordenada de fosforilación de proteínas controla el ciclo celular. Se han identificado ahora varias familias de proteína quinasas que desempeñan papeles cruciales en esta cascada. La actividad de muchas de estas quinasas está incrementada en tumores humanos, en comparación con el tejido normal. Esto puede ocurrir ya sea por niveles elevados de expresión de la proteína (por ejemplo como resultado de la amplificación génica), o por cambios en la expresión de coactivadores o proteínas inhibitoras.

20 Los primeros identificados y más ampliamente estudiados de estos reguladores del ciclo celular han sido las quinasas dependientes de ciclinas (o CDKs). La actividad de las CDKs específicas en momentos específicos es esencial tanto para el inicio como para el progreso coordinado a través del ciclo celular. Por ejemplo, la proteína CDK4 parece que controla la entrada en el ciclo celular (la transición G0-G1-S), fosforilando el producto del gen de retinoblastoma pRb. Esto estimula la liberación del factor de transcripción E2F a partir de pRb, que entonces actúa para aumentar la transcripción de genes necesarios para la entrada en la fase S. La actividad catalítica de CDK4 está estimulada por la unión a una proteína compañera, la ciclina D. Una de las primeras demostraciones de la relación directa entre el cáncer y el ciclo celular se llevó a cabo con la observación de que el gen de la ciclina D1 estaba amplificado, y de que los niveles de la proteína de ciclina D aumentaban (y por tanto, aumentaba la actividad de CDK4) en muchos tumores de seres humanos (repassado en Sherr, 1996, *Science* 274:1672-1677; Pines, 1995, *Seminars in Cancer Biology* 6:63-72).
25 Otros estudios (Loda *et al.*, 1997, *Nature Medicine* 3(2):231-234; Gemma *et al.*, 1996, *International Journal of Cancer* 68(5):605-11; Elledge *et al.*, 1996, *Trends in Cell Biology* 6:388-392) han mostrado que los reguladores negativos de la función de CDK frecuentemente disminuyen o están suprimidos en tumores humanos, conduciendo nuevamente a la activación inapropiada de estas quinasas.

35 Más recientemente, se han identificado proteína quinasas que son estructuralmente distintas de la familia de CDK, las cuales desempeñan papeles cruciales en la regulación del ciclo celular, y las cuales también parece que son importantes en la oncogénesis. Éstas incluyen los homólogos humanos recientemente identificados de las proteínas de *Drosophila aurora* y *S. cerevisiae* Ipl1. Los tres homólogos humanos de estos genes Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C (también conocidos como aurora2, aurora1 y aurora3, respectivamente) codifican serina-treonina proteína quinasas reguladas por el ciclo celular (resumido en Adams *et al.*, 2001, *Trends in Cell Biology*, 11(2):49-54). Estos muestran un pico de expresión y actividad de quinasa a través de G2 y mitosis. Varias observaciones implican la participación de las proteínas aurora humanas en el cáncer. Esta observación es importante en Aurora-A. El gen de Aurora-A se localiza en el cromosoma 20q13, una región que está frecuentemente amplificada en tumores humanos, incluyendo tumores tanto de mama como de colon. El Aurora-A puede ser el principal gen diana de este amplicón, puesto que el ADN de Aurora-A está amplificado y el ARNm está sobreexpresado en más del 50% de cánceres colorrectales humanos primarios. En estos tumores, los niveles de la proteína de Aurora-A aparecen muy elevados en comparación con el tejido normal adyacente. Además, la transfección de fibroblastos de roedores con Aurora-A humana conduce a la transformación, confiriendo la capacidad de crecer en agar blando y formar tumores en ratones atómicos (Bischoff *et al.*, 1998, *The EMBO Journal*, 17(11):3052-3065). Otro trabajo (Zhou *et al.*, 1998, *Nature Genetics*, 20(2):189-93) ha mostrado que la sobreexpresión artificial de Aurora-A conduce a un incremento en el número de centrosomas y a un incremento en la aneuploidía, un suceso conocido en el desarrollo del cáncer. Otro trabajo ha mostrado un incremento en la expresión de Aurora-B (Adams *et al.*, 2001, *Chromsoma*, 110(2):65-74) y de Aurora-C (Kimura *et al.*, 1999, *Journal of Biological Chemistry*, 274(11): 7334-40) en células tumorales, cuando se comparan con células normales.

55 De forma importante, también se ha demostrado que la abolición de la expresión y función de Aurora-A mediante tratamiento con oligonucleótido antisentido de estirpes celulares de tumores humanos (documentos WO97/22702 y WO99/37788) conduce a la detención del ciclo celular, y ejerce un efecto antiproliferativo en estas estirpes celulares tumorales. Adicionalmente, se ha demostrado que inhibidores de pequeñas moléculas de Aurora-A y Aurora-B tienen un efecto antiproliferativo en células tumorales humanas (Keen *et al.*, 2001, Poster #2455, Reunión Anual de Investigación de la Asociación Americana del Cáncer), como lo tiene la abolición selectiva de la expresión de Aurora-B sola mediante tratamiento con ARNsi (Ditchfield *et al.*, 2003, *Journal of Cell Biology*, 161(2):267-280). Esto indica que la inhibición de la función de Aurora-A y/o Aurora-B tendrá un efecto antiproliferativo que puede ser útil en el tratamiento de tumores humanos y de otras enfermedades hiperproliferativas. La inhibición de las quinasas de Aurora como enfoque terapéutico para estas enfermedades puede tener ventajas significativas sobre rutas de señalización, selectoras de dianas, aguas arriba del ciclo celular (por ejemplo, aquellas activadas por tirosina quinasas receptoras de factores de crecimiento, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) u otros receptores). Puesto que el ciclo celular está a la postre aguas abajo de todos estos diversos sucesos de

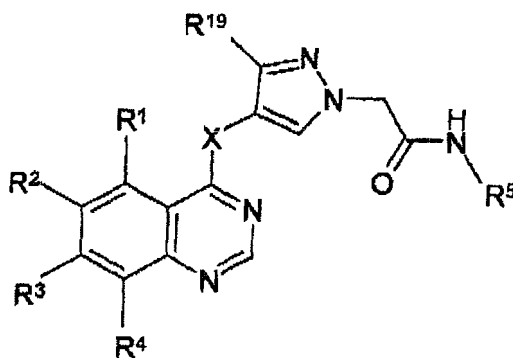
ES 2 301 981 T3

señalización, se predice que las terapias dirigidas contra el ciclo celular, tales como la inhibición de quinasas de Aurora, son activas a través de todas las células tumorales proliferantes, mientras que se predice que los enfoques dirigidos a moléculas de señalización específicas (por ejemplo, EGFR) son activos sólo en el subconjunto de células tumorales que expresan aquellos receptores. También se cree que existe una importante "comunicación cruzada" entre estas rutas de señalización, queriendo decir que la inhibición de un componente puede ser compensada por el otro.

Hasta ahora se ha propuesto un número de derivados de quinazolina para uso en la inhibición de Aurora quinasas. Por ejemplo, los documentos WO01/21594, WO01/215 y WO01/215968 describen el uso de ciertos compuestos fenilquinazolínicos como inhibidores de Aurora-A quinasas, que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas; y el documento WO01/21597 describe otros derivados de quinazolina como inhibidores de Aurora-A quinasas. Adicionalmente, el documento WO02/00649 describe un derivado de quinazolina que tiene un anillo heteroaromático de 5 miembros en el que el anillo es, en particular, tiazol sustituido o tiofeno sustituido. Sin embargo, a pesar de los compuestos del documento WO02/00649, existe aún la necesidad de compuestos adicionales que tengan propiedades inhibitoras de Aurora quinasas. Además, se requieren inhibidores que tengan propiedades físicas y farmacológicas adecuadas para uso en el tratamiento de la enfermedad.

Se ha tenido éxito encontrando una nueva serie de compuestos que inhiben los efectos de las Aurora quinasas, y en particular de Aurora-A quinasa y/o de Aurora-B quinasa, los cuales de este modo son de uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer. El cáncer puede aparecer como tumores sólidos o hematológicos, y en particular incluye cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia y linfoma. Además, ciertos aspectos de la invención proporcionan compuestos que tienen propiedades de solubilidad favorables, que los hacen útiles en la formulación de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



formula (I)

o una sal o éster del mismo;

en la que:

X es O o NR⁶;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, halo, o -X¹R¹¹;

X¹ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(alquilo C₁₋₆)C(O)-, -C(O)NH- o -C(O)N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹¹ es hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alqueno C₂₋₄ y heterociclil-alquino C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR⁹R¹⁰, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁹;

ES 2 301 981 T3

R² es hidrógeno, halo, nitro, ciano o -X²R¹²;

X² es un enlace directo, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₆)-, -OC(O)- o -C(O)O-;

5 R¹² es hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₄, aril-alquinilo C₂₋₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, heterocicilil-alquenilo C₂₋₄ y heterocicilil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵;

10 R³ es hidrógeno, halo o -X³R¹³;

X³ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, NH-, -N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(alquilo C₁₋₆)C(O)-, -C(O)NH- o -C(O)N(alquilo C₁₋₆)-;

15 R¹³ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₄, aril-alquinilo C₂₋₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, heterocicilil-alquenilo C₂₋₄ y heterocicilil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

20 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-heterocicilil-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquil C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, halo-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

25 o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

30 R⁴ se selecciona de hidrógeno, halo o -X⁴R¹⁴;

X⁴ es un enlace directo, -O-, -NH- o N(alquilo C₁₋₆)-;

35 R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

40 R⁵ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄-amino, bis(alquil C₁₋₄)amino, alquil C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NHR¹⁷, -NHC(O)R¹⁸-SR¹⁷, -S(O)R¹⁷ y -S(O)OR¹⁷;

45 R⁹, R¹⁰, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquil C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆ y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆;

50 o R⁹ y R¹⁰, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

55 R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄;

ES 2 301 981 T3

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxi-alquilo C₁₋₄, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -NHC(O)R²⁰ o NHC(O)OR²⁰;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo.

5

Como un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

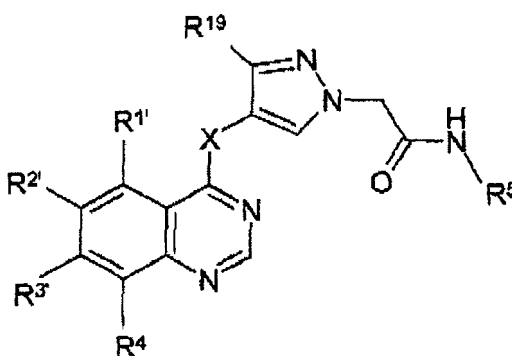
En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (IA)

10

15

20

25



30

formula (IA)

35

o una sal o éster del mismo

40

en la que X, X¹, X², X³, R⁴, R⁵ y R¹⁹ son como se definen en relación con la fórmula (I), y R^{1'} es hidrógeno, halo, o -X¹R^{11'};

45

R^{11'} es hidrógeno, fosfonooxi o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alquenilo C₂₋₄ y heterociclil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, hidroxi, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, -NR^{9'}R^{10'}, -C(O)R^{9'}, -C(O)NR^{9'}R^{10'} y -C(O)OR^{9'};

55

R^{2'} es hidrógeno, halo, nitro, ciano o -X²R^{12'};

50

R^{12'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₄, aril-alquinilo C₂₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alquenilo C₂₋₄ y heterociclil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, fosfonooxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵;

60

R^{3'} es hidrógeno, halo o -X³R^{13'};

65

R^{13'} es hidrógeno, fosfonooxi o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₄, aril-alquinilo C₂₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alquenilo C₂₋₄ y heterociclil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -NR^{7'}R^{8'}, -C(O)NR^{7'}R^{8'}, halo, hidroxi, fosfonooxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄) amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxicicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-ci-

ES 2 301 981 T3

5 cloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, halo-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

10 o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxi, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

20 R^{9'}, R^{10'}, R^{15'} y R^{16'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, hidroxi-alquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆ y bis(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆;

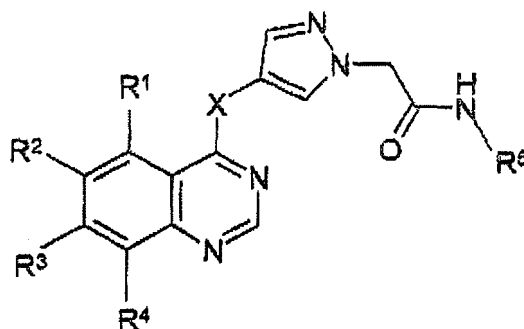
25 o R^{9'} y R^{10'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxi, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

con la condición de que un compuesto de fórmula (IA) contenga al menos un grupo fosfonooxi.

35 En una realización preferida, un compuesto de fórmula (IA) contiene sólo un grupo fosfonooxi.

40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona igualmente un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster del mismo, o un compuesto de fórmula (IA) o una sal o éster del mismo, como se describe a continuación.

Un compuesto de fórmula (I) comprende



formula (I)

65 o una sal o éster del mismo;

ES 2 301 981 T3

en la que:

X es O o NR⁶;

5 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, halo, o -X¹R¹¹;

X¹ es un enlace directo, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

10 R¹¹ es hidrógeno, heterociclilo o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalqueno C₃₋₆, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con heterociclilo, halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o -NR⁹R¹⁰;

15 R² es hidrógeno, halo, nitro, ciano o -X²R¹²;

X² es un enlace directo, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

20 R¹² es hidrógeno, heterociclilo o un grupo seleccionado de arilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalqueno C₃₋₆, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con arilo, heterociclilo, halo, hidroxilo o -NR¹⁵R¹⁶;

R³ es hidrógeno, halo o -X³R¹³;

25 X³ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹³ es hidrógeno, heterociclilo o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalqueno C₃₋₆, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸, heterociclilo, halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

30 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, hidroxilo-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, halo-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₆ y di(alquil C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₆;

40 o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

45 R⁴ se selecciona de hidrógeno, halo o -X⁴R¹⁴;

X⁴ es un enlace directo, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

50 R⁵ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NHR¹⁷, NHC(O)R¹⁸ y S(O)_pR¹⁹, en el que p es 0, 1 ó 2;

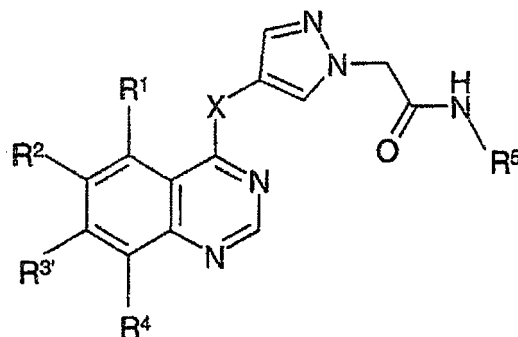
55 R⁹, R¹⁰, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆ y di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆;

60 R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄.

65

ES 2 301 981 T3

Un compuesto de fórmula (IA) comprende:



formula (IA)

en la que X, R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definen en relación con la fórmula (I) y

R^{3'} es hidrógeno, halo o -X^{3'}R^{13'};

X^{3'} es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

R^{13'} es un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquenilo C₃₋₆, en la que el grupo está sustituido con -NR^{7'}R^{8'};

R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, fosfonooxi-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, halocicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₆ y di(alquil C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₆; con la condición de que al menos uno de R^{7'} y R^{8'} contenga un sustituyente fosfonooxi;

o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de fosfonooxi, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄ y fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, y en el que un -CH₂-anular está opcionalmente sustituido con a -C(O)-.

En esta memoria descriptiva, el término alquilo, cuando se usa solo, o como sufijo o prefijo, incluye estructuras saturadas de cadena lineal y cadena ramificada, que comprenden átomos de carbono e hidrógeno. Las referencias a grupos alquilo individuales, tales como propilo, son específicas para la versión de cadena lineal solamente, y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tales como *tert*-butilo, son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Se aplica una convención análoga a otros términos genéricos, tales como alquenilo o alquinilo.

Cicloalquilo es un grupo alquilo monocíclico; y cicloalquenilo y cicloalquinilo son grupos alquenilo y alquinilo monocíclicos, respectivamente.

El prefijo C_{m-n} en alquilo C_{m-n} y otros términos (en los que m y n son números enteros) indica el intervalo de átomos de carbono que están presentes en el grupo, por ejemplo alquilo C₁₋₃ incluye alquilo C₁ (metilo), alquilo C₂ (etilo) y alquilo C₃ (propilo o isopropilo).

Los términos alcoxi C_{m-n} comprenden los grupos -O-alquilo C_{m-n}.

El término halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los grupos arilo son anillos carbocíclicos aromáticos, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos.

ES 2 301 981 T3

Excepto que se establezca de otro modo, los grupos heteroarilo son anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen 5 a 10 átomos anulares, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos anulares se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno, en los que un nitrógeno o azufre anular puede estar oxidado.

5 “Heterociclilo” es un anillo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado, que contiene 4 a 7 átomos anulares, de los cuales 1, 2 ó 3 átomos anulares se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, anillo el cual puede estar enlazado mediante carbono o nitrógeno; en el que un grupo -CH₂- anular se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-; en el que un átomo de nitrógeno o azufre anular está opcionalmente oxidado para formar el N-óxido o el o los S-óxidos; en el que un -NH- anular está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y anillo
10 el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialquilo y haloalquilo C₁₋₄. En un aspecto de la invención, cuando se usa en la definición de R¹, R² o R³, heterociclilo es un anillo monocíclico saturado, que contiene 4 a 7 átomos anulares, de los cuales 1 átomo anular es nitrógeno, y el otro átomo anular es opcionalmente nitrógeno u oxígeno, anillo el cual está opcionalmente con alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo.

15 Fosfonooxi es, en un aspecto, un grupo de fórmula -OP(O)(OH)₂. Sin embargo, el término fosfonooxi también incluye sales, tales como las formadas con iones de metales alcalinos, tales como iones de sodio o potasio, o con iones de metales alcalino-térreos, por ejemplo iones de calcio o magnesio.

20 Esta memoria descriptiva también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos se han de interpretar como se entienden en la técnica. Por ejemplo, cicloalquil C_{m-n}-alquilo C_{m-n} comprende alquilo C_{m-n} sustituido con cicloalquilo C_{m-n}, y heterociclilalquilo C_{m-n} comprende alquilo C_{m-n} sustituido con heterociclilo.

25 Haloalquilo C_{m-n} es un grupo alquilo C_{m-n} que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo. De forma similar, los grupos halocicloalquilo C_{m-n} y halocicloalquil C_{m-n}-alquilo C_{m-n} pueden contener 1, 2 ó 3 sustituyentes halo.

El grupo hidroxialquilo C_{m-n} es un grupo alquilo C_{m-n} que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxialquilo. De forma similar, los grupos hidroxialquilo C_{m-n} e hidroxialquilo C_{m-n}-alquilo C_{m-n} pueden contener 1, 2 ó 3
30 sustituyentes hidroxialquilo.

El grupo alcoxi C_{m-n}-alquilo C_{m-n} es un grupo alquilo C_{m-n} que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes alcoxi C_{m-n}. De forma similar, los grupos alcoxi C_{m-n}-cicloalquilo C_{m-n} y alcoxi C_{m-n}-cicloalquil C_{m-n}-alquilo C_{m-n} pueden contener 1, 2 ó 3 sustituyentes alcoxi C_{m-n}.

35 Cuando los sustituyentes opcionales se escogen de “1 ó 2” o de “1, 2 ó 3” grupos o sustituyentes, se entenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen de uno de los grupos especificados, es decir, todos los sustituyentes que son iguales, o los sustituyentes que se escogen de dos o más de los grupos especificados, es decir, los sustituyentes que no son iguales.

40 Excepto que se establezca específicamente, el átomo enlazante de un grupo puede ser cualquier átomo de ese grupo; así, por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

Los compuestos de la presente invención se han nombrado con la ayuda de un programa de ordenador (ACD/Name
45 versión 6.6, o ACD Name Batch versión 6.0).

Valores adecuados para cualquier grupo R, o cualquier parte o sustituyente para tales grupos, incluyen los ejemplos seleccionados de:

50

55 para alquilo C₁₋₄: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo;

60 para alquilo C₁₋₆: alquilo C₁₋₄, pentilo, neopentilo, 1,3-dimetilbutilo y

65

ES 2 301 981 T3

hexilo;

para alquenilo C₂₋₄:

vinilo, alilo y but-2-enilo;

para alquenilo C₂₋₆:

alquenilo C₂₋₄, 3-metilbut-2-enilo y 3-metilpent-2-enilo;

para alquinilo C₂₋₄:

etinilo, propargilo y prop-1-inilo;

para alquinilo C₂₋₆:

alquinilo C₂₋₄, pent-4-inilo y 2-metilpent-4-inilo;

para cicloalquilo C₃₋₆:

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

para cicloalquenilo C₃₋₆:

ciclobutenilo, ciclopenteni-
lo, ciclohexenilo y ciclo-
hex-1,4-dienilo;

para cicloalquil C₃₋₆-
alquilo C₁₋₄:

ciclopropilmetilo, ciclobu-
tilmetilo, ciclopentilmeti-
lo, ciclopropiletilo y ci-
clobutiletilo;

para alcoxi C₁₋₄:

metoxi, etoxi, propoxi, iso-
propoxi, butoxi y terc-
butoxi;

para alcoxi C₁₋₄-alquilo
C₁₋₄:

metoximetilo, 2-metoxietilo,
3-metoxipropilo y 2-
etoxietilo;

para alcoxi C₁₋₄-alquilo
C₁₋₆:

alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, 4-
metoxibutilo y 2-
etoxibutilo;

para alcoxi C₁₋₄-
cicloalquilo C₃₋₆:

metoxiciclobutilo, metoxici-
clopentilo y etoxiciclopent-
tilo;

para alcoxi C₁₋₄-cicloalquil
C₃₋₆-alquilo C₁₋₄:

metoxiciclobutilmetilo y
metoxiciclopentilmetilo;

ES 2 301 981 T3

para alcoxi C ₁₋₄ -alcoxi C ₁₋₄ :	metoximetoxi, 2-metoxietoxi y 2-etoxietoxi;
5 para hidroxialquilo C ₁₋₄ :	hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo;
10 para hidroxialquilo C ₁₋₆ :	hidroxialquilo C ₁₋₄ , 3-hidroxipentilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilo, 1-hidroximetil-2-
15 para hidroxialquilo C ₃₋₆ :	metilpropilo y 6-hidroxihexilo;
20 para hidroxialquilo C ₃₋₆ :	2-hidroxiciclopropilo, 2-hidroxiciclobutilo, 2-hidroxiciclopentilo y 4-hidroxiciclohexilo;
25 para hidroxialquilo C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ :	2-hidroxiciclopropilmetilo y 2-hidroxiciclobutilmetilo;
30 para hidroxialquil C ₁₋₄ -cicloalquilo C ₃₋₆ :	1-(hidroximetil)ciclopentilo y 2-(hidroximetil)-ciclohexilo;
35 para hidroxialquil C ₁₋₄ -cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ :	1-(hidroximetil)ciclopropilmetilo;
40 para hidroxialcoxi C ₁₋₄ -alquilo C ₁₋₄ :	2-(2-hidroxietoxi)etilo;
45 para alquil C ₁₋₄ -carbonilo:	acetilo, etilcarbonilo e isopropilcarbonilo;
50 para alcoxi C ₁₋₄ -carbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbo-

65

ES 2 301 981 T3

		nilo y terc-butoxicarbonilo;
5	para alcoxi C ₁₋₄ -alquil C ₁₋₄ - carbonilo:	metoximetilcarbonilo y terc- butilmetilcarbonilo;
10	para hidroxil-alquil C ₁₋₄ - carbonilo:	glicolilo (hidroximetilcar- bonilo);
15	para halo-alquilo C ₁₋₆ :	clorometilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, trifluorome- tilo y 3,3,3-
20		trifluoropropilo;
	para halo-cicloalquilo C ₃₋₆ :	2-clorociclopropilo y 2- clorociclobutilo;
25	para halo-cicloalquil C ₃₋₆ - alquilo C ₁₋₄ :	2-clorociclopropilmetilo y 2-clorociclobutilmetilo;
30	para ciano-alquilo C ₁₋₄ :	cianometilo y 2-cianoetilo;
	para amino-alquilo C ₁₋₄ :	aminometilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo y 4-
35		aminobutilo;
	para amino-alquil C ₁₋₆ :	amino-alquilo C ₁₋₄ y 6- aminohexilo;
40	para alquil C ₁₋₄ -amino- alquilo C ₁₋₄ :	2-(metilamino)etilo y 3- (etilaminopropilo);
45	para alquil C ₁₋₄ -amino- alquilo C ₁₋₆ :	alquil C ₁₋₄ -amino-alquilo C ₁₋₄ y 2-(metilamino)hexilo;
50		
	para bis(alquil C ₁₋₄)amino- alquilo C ₁₋₄ :	2-(dimetilamino)etilo, 2- [metil(etil)amino]etilo y 2- (dietilamino)etilo;
55		
60	para bis(alquil C ₁₋₄)amino- alquilo C ₁₋₆ :	bis(alquil C ₁₋₄)amino-alquilo
65		

ES 2 301 981 T3

5	para alquil C ₁₋₄ -amino:	C ₁₋₄ y 2-[metil(etil)amino]- pentilo;
10	para bis(alquil C ₁₋₄)amino:	metilamino, etilamino, pro- pilamino e isopropilamino; dimetilamino, metil(etil)- amino y dietilamino;
15	para amino-alquil C ₁₋₄ - carbonilo:	glicilo (aminometilcarboni- lo);
20	para alquil C ₁₋₄ -amino- alquil C ₁₋₄ -carbonilo:	N-metilglicilo;
25	para bis(alquil C ₁₋₄)amino- alquil C ₁₋₄ -carbonilo:	N,N-dimetilglicilo;
30	para alcanoil C ₁₋₄ -amino:	acetilamino
35	para arilo:	fenilo y naftilo;
40	para aril-alquilo C ₁₋₄ :	bencilo, 2-feniletilo;
45	para aril-alquenilo C ₂₋₄ :	3-fenilalilo;
50	para aril-alquinilo C ₂₋₄ :	3-fenilprop-2-inilo;
55	para heteroarilo:	furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, pira- zinilo, piridazinilo, piri- midinilo, quinazolinilo y quinolinilo
60	para heterociclilo:	azetidino, pirrolidino, imidazolidino, piperidini- lo, piperazino, azepano, diazepano, piridilo, imi- dazolilo, tetrahidrofurani- lo, tetrahidropirano, fu- ranilo, pirano, tetrahi- drotienilo, tienilo, isoxa- zolilo, tetrahidro-2H- pirano, morfolino, 2- oxopirrolidino, 3-
65		

ES 2 301 981 T3

		oxopiperazinilo y 4-
		oxopiperdinilo;
5	para heterociclil-alquilo	pirrolidinilmetilo, 2-
	C ₁₋₄ :	pirrolidiniletilo, 2-
10		morfoliniletilo, 3-
		morfolinilpropilo, tetrahi-
		drofuranilmetilo, 2-(2-
15		oxopirrolidinil)etilo y 3-
		(3-oxopiperazinil)propilo;
	para heterociclil-alquenilo	
20	C ₂₋₄ :	3-pirrolidinilalilo;
	para heterociclil-alquinilo	
	C ₂₋₄ :	3-pirrolidinilprop-2-inilo;
25	para alquil C ₁₋₄ -	
	heterociclil-alquilo C ₁₋₄ :	5-metilisoxazol-3-ilmetilo;
	para fosfonooxi-alquilo	fosfonooximetilo, 2-
30	C ₁₋₄ :	fosfonooxietilo y 3-
		fosfonooxipropilo, 2-
35		fosfonooxipropilo, 2-
		fosfonooxi-1-metiletilo, 2-
		hidroxi-3-hidroxipropilo, 2-
40		fosfonooxi-3-hidroxipropilo
		y 2-fosfonooxi-1,1-dimetil-
		etilo;
45	para fosfonooxi-alquilo	fosfonooxi-alquilo C ₁₋₄ y 3-
	C ₁₋₆ :	fosfonooxi-1,1-dimetil-
50		propilo, 3-fosfonooxi, 3-
		fosfonooxi-2,2-dimetil-
		propilo, 1-fosfonooximetil-
55		2-metilpropilo y 6-
		fosfonooxi-hexilo;
	para fosfonooxi-	2-fosfonooxiciclopropilo, 2-
60	cicloalquilo C ₃₋₆ :	fosfonooxiciclobutilo, 2-
		fosfonooxiciclopentilo y 4-

65

ES 2 301 981 T3

		fosfonooxiciclohexilo;
	para fosfonooxi-cicloalquil	
5	C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ :	2-
		fosfonooxiciclopropilmetilo
		y 2-fosfonooxiciclobutil-
10		metilo;
	para fosfonooxi-alquil C ₁₋₄ -	
	cicloalquilo C ₃₋₆ :	1-(fosfonooximetil)-
15		ciclopentilo y 2-(hidroxi-
		metil)ciclohexilo;
	para fosfonooxi-alcoxi C ₁₋₄ -	
20	alquilo C ₁₋₄ :	2-(2-fosfonooxi)etilo;
	para fosfonooxi-alquil C ₁₋₄ -	
25	carbonilo:	fosfonooximetilcarbonilo;

30 Dentro de la presente invención, debe entenderse que, en tanto que algunos compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA) aquí definidos pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono o de azufre asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que posea actividad inhibidora de Aurora quinasa, y en particular actividad inhibidora de Aurora-A y/o Aurora-B quinasa. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas estándares de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante resolución de una forma racémica. De forma similar, la actividad anteriormente mencionada se puede evaluar usando las técnicas de laboratorio estándares citadas aquí.

40 Dentro de la presente invención, se entenderá que un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (IA), o una sal del mismo, puede mostrar el fenómeno de tautomería, y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras. Se entenderá que la invención engloba cualquier forma tautómera que tenga actividad inhibidora de Aurora quinasa, y en particular actividad inhibidora de Aurora-A y/o Aurora-B quinasa, y no está limitada simplemente a una forma tautómera cualquiera utilizada en los dibujos de las fórmulas.

45 También se entenderá que ciertos compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA), y sales del mismo, pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se entenderá que la invención engloba todas las citadas formas solvatadas que posean actividad inhibidora de Aurora quinasa, y en particular actividad inhibidora de Aurora-A y/o Aurora-B quinasa.

50 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA) como se definen aquí, así como a las sales de los mismos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácidos de compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA) como se definen aquí, que son suficientemente básicos para formar tales sales. Tales sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de fumaratos, metanosulfonatos, hidroclouros, hidrobromuros, citratos y maleatos, y las sales formadas con el ácido fosfórico y sulfúrico. Además, cuando los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA) son suficientemente ácidos, las sales son sales de bases, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, una sal de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo calcio o magnesio, o una sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina, etanolamina, dietanolamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, dibencilamina, o aminoácidos tales como lisina.

60 Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA) también se pueden proporcionar como ésteres, y en particular ésteres hidrolizables *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Tales ésteres se pueden identificar administrando, por ejemplo intravenosamente a un animal de ensayo, el compuesto bajo ensayo, y examinando posteriormente los fluidos corporales del animal de ensayo.

ES 2 301 981 T3

Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres alcoxi C₁₋₆-metílicos, por ejemplo metoximetilo, ésteres alcanoil C₁₋₆-oximetílicos, por ejemplo pivaloiloximetílico, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi C₃₋₈-carboniloxialquílicos C₁₋₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietílico, ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílico, y ésteres alcoxi C₁₋₆-carboniloxietílicos, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietílico; y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para hidroxil incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el o los grupos hidroxil progenitores. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxil incluye alcanoil C₁₋₁₀, por ejemplo formilo, acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituidos; alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo (para dar ésteres de carbonatos de alquilo), por ejemplo etoxicarbonilo; dialquil (C₁₋₄)-carbamoilo y *N*-(di-alquil (C₁₋₄))aminoetil)-*N*-alquil (C₁₋₄)carbamoilo (para dar carbamatos); di-alquil (C₁₋₄)-aminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes anulares en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquil (C₁₋₄)aminometilo y di-(alquil (C₁₋₄))aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno anular, vía un grupo enlazante metilénico, a la posición 3 ó 4 del anillo benzofílico. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, R^AC(O)O-alquil (C₁₋₆)-CO-, en el que R^A es, por ejemplo, benciloxi-alquilo (C₁₋₄), o fenilo. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(C₁₋₄)piperazino-alquilo (C₁₋₄), piperazino-alquilo (C₁₋₄) y morfolino-alquilo (C₁₋₄).

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden administrar en forma de un profármaco que se rompe en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I). En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (*Elsevier*, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (*Academic Press*, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); y
- e) N. Kakeya, *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

Valores preferidos para X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R¹⁹, para un compuesto de fórmula (I), son los siguientes. Tales valores se pueden usar, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí.

En un aspecto de la invención, X es NR⁶. En otro aspecto, X es NH.

En un aspecto de la invención, R⁶ es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R⁶ es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R¹ es hidrógeno, halo o -OR¹¹. En un aspecto adicional, R¹ es hidrógeno o -OR¹¹. En otro aspecto, R¹ es hidrógeno, fluoro, hidroxil, metoxil, isopropoxil, pirrolidin-2-ilmetoxil, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ilmetoxil, 1-glicoloilpirrolidin-2-ilmetoxil, 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilmetoxil, 2-(5-hidroximetil-2-oxopirrolidin-1-il)etoxil, 3-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)propoxil, 2-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)etoxil, 3-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)propoxil, 2-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)etoxil o 3-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)propoxil. En aún un aspecto adicional, R¹ es hidrógeno, fluoro, hidroxil, metoxil, isopropoxil, pirrolidin-2-ilmetoxil, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ilmetoxil, 1-glicoloilpirrolidin-2-ilmetoxil o 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilmetoxil. En otro aspecto, R¹ es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, X¹ es un enlace directo, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₄)-. En un aspecto adicional, X¹ es un enlace directo o -O-. En otro aspecto, X¹ es un enlace directo. En aún otro aspecto, X¹ es -O-.

En un aspecto de la invención, R¹¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alqueno C₂₋₄ y heterociclil-alquino C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, bis(alquil C₁₋₄)amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo. En un aspecto adicional, R¹¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo. En otro aspecto, R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, o un grupo seleccionado de pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-

ES 2 301 981 T3

1-iletilo, 2-oxopirrolidin-1-ilpropilo, 3-oxopirrolidin-1-ilmetilo, 3-oxopirrolidin-1-iletilo, 3-oxopirrolidin-1-ilpropilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperidinilpropilo, 2-oxopiperidinilmetilo, 2-oxopiperidiniletilo, 2-oxopiperidinilpropilo, 3-oxopiperidinilmetilo, 3-oxopiperidiniletilo, 3-oxopiperidinilpropilo, 4-oxopiperidinilmetilo, 4-oxopiperidiniletilo, 4-oxopiperidinilpropilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, piperazinilpropilo, 2-oxopiperazinilmetilo, 2-oxopiperaziniletilo, 2-oxopiperazinilpropilo, 3-oxopiperazinilmetilo, 3-oxopiperaziniletilo y 3-oxopiperazinilpropilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, terc-butoxi-carbonilo, glicolilo, glicilo, N-metilglicilo o N,N-dimetilglicilo. En un aspecto adicional, R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo el cual está opcionalmente sustituido con 2-hidroxietilo, glicolilo o N,N-dimetilglicilo; o R¹¹ es 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-oxopiperazin-1-il)etilo, 3-(2-oxopiperazin-1-il)propilo, 2-(3-oxopiperazin-1-il)etilo o 3-(3-oxopiperazin-1-il)propilo opcionalmente sustituido con hidroximetilo o 2-hidroxietilo. En aún un aspecto adicional, R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo el cual está opcionalmente sustituido con 2-hidroxietilo, glicolilo o N,N-dimetilglicilo. En aún otro aspecto, R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄. En un aspecto adicional, R¹¹ es hidrógeno.

15 En un aspecto de la invención, R² es hidrógeno, halo, -OR¹² o -OC(O)R¹². En un aspecto adicional, R² es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metoxilo, 2-metoxi-etoxilo, benzoiloxilo, 2-morfolin-4-iletotoxi, 3-morfolin-4-ilpropoxi o 1-metilpirrolidin-2-iloxi. En otro aspecto, R² es hidrógeno o metoxilo. En un aspecto adicional, R² es hidrógeno. En aún un aspecto adicional, R² es metoxilo.

20 En un aspecto de la invención, X² es un enlace directo, -O- o -OC(O)-. En otro aspecto de la invención, X² es un enlace directo o -O-.

En un aspecto de la invención, R¹² es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵. En un aspecto adicional, R¹² es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, arilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En aún otro aspecto, R¹² es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, 2-morfoliniletilo, 3-morfolinilpropilo, 2-metoxi-etilo y pirrolidinilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con metilo. En otro aspecto, R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En otro aspecto de la invención, R¹² es hidrógeno. En un aspecto adicional de la invención, R¹² es metilo.

En un aspecto de la invención, R³ es hidrógeno o -X³R¹³. En otro aspecto, R³ es hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, 3-cloropropoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-dimetoxi-etoxi, 3-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)-(isobutil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]-propoxi, 3-piperidin-1-ilpropoxi-, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 3-(dietilamino)propoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propoxi, 3-(ciclopropil-amino)propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-propoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)propoxi, 3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[etil(metil)amino]propoxi, 3-[etil(2-hidroxietil)amino]-propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]propoxi, 3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]propoxi, 3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi, 3-[alil(metil)amino]-propoxi, 3-[isobutil(metil)amino]propoxi, 3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)propoxi, 3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(propil)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil(propil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi, 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(isopropil)-amino]propoxi, 3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi, 3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[ciclobutilmetil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxi)prop-2-in-1-ilamino]propoxi, 3-[alil(2-hidroxi-etil)amino]propoxi, 3-[(2,2-dimetilpropil(2-hidroxietil)-amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)-amino]propoxi, 3-azetidín-1-ilpropoxi, 3-(dimetil-amino)propoxi, 2-[(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi, 2-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]etoxi, 2-[2-(hidroximetil)-piperidin-1-il]etoxi, 2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)-amino]etoxi, 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi, 2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi, 2-[3-(hidroximetil)-piperidin-1-il]etoxi, 2-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]-amino]etoxi, 2-[4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-il]etoxi, 2-[ciclohexil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)(propil)amino]etoxi, 2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi, 2-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino]etoxi, 2-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]etoxi, 3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi, 3-[(2-cianoetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-morfolin-4-ilpropoxi, 3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxi-propil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxi-propil)(propil)amino]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-propil)(etil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi, 3-(propil-amino)propoxi, 3-[glicolil(propil)amino]propoxi, 3-(4-glicolilpiperazin-1-il)propoxi, 3-[[2-(hidroximetil)-ciclohexil]amino]propoxi, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi, 3-[[2-hidroxi-propil]-amino]propoxi, 3-[[2-hidroxi-1-metiletal]amino]propoxi, 3-[[2-hidroxi-1,1-dimetiletal]amino]propoxi, 3-[(2,3-dihidroxi-propil)amino]propoxi, 3-[[2-(2-hidroxietoxi)etil]amino]propoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propoxi, 3-(alilamino)-propoxi, 3-[[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]propoxi, 3-[[5-metilisoxazol-3-il]metil]amino]propoxi, 3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propoxi, 3-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 3-aminopropoxi, 3-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 2-(ciclopropilamino)etoxi, 2-(ciclobutilamino)etoxi, 2-(ciclopentilamino)etoxi, 2-[[2-(hidroxietil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(3-hidroxi-propil)amino]etoxi, 2-[ciclopentil-(glicolil)amino]etoxi, 2-[3-(hidroximetil)-4-metil-piperazin-1-il]etoxi, 2-[2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi, 2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi, 2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)-amino]etoxi, 2-[[2-

ES 2 301 981 T3

(hidroximetil)ciclohexil]amino}etoxi, 3-[(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)-(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, [1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metoxi, [1-glicoloil-pirrolidin-2-il]metoxi, pirrolidin-3-ilmetoxi, [1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metoxi, (1-glicoloilpirrolidin-3-il)metoxi, 3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]-propoxi, (2-hidroxietil)amino]propoxi, 2-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)propoxi, 2-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 3-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)propoxi, 2-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 3-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)propoxi, 3-(3-hidroxi-metil-4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)propoxi, 3-(glicoloilamino)propoxi o 3-(4-hidroximetilpiperazin-1-il)propoxi-. En un aspecto adicional, R³ se selecciona de 3-cloropropoxi, 3-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)-(isobutil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]-propoxi, 3-piperidin-1-ilpropoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 3-(dietilamino)propoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propoxi, 3-(ciclopropilamino)-propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[etil(metil)amino]propoxi, 3-[etil(2-hidroxietil)amino]-propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]propoxi, 3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi, 3-[[ciclopropilmetil(metil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(propargil)amino]propoxi, 3-[alil(metil)amino]-propoxi, 3-[isobutil(metil)amino]propoxi, 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 3-[4-(hidroximetil)-piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(propil)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil(propil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietil-amino)etil](metil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietilamino)-etil](etil)amino]propoxi, 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propoxi, 3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxi-etil)(2-metoxietil)amino]propoxi, 3-[ciclobutil(2-hidroxi-etil)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil(2-hidroxietil)-amino]propoxi, 3-[ciclobutilmetil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxi)propargilamino]propoxi, 3-[alil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)neopentil-amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)-amino]propoxi, 3-azetidín-1-ilpropoxi, 3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi, 3-[(2-cianoetil)(2-hidroxietil)-amino]propoxi y 3-(dimetilamino)propoxi. En otro aspecto, R³ se selecciona de 3-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi, 3-[etil(2-hidroxi-etil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi, 3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil(2-hidroxietil)amino]propoxi y 3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi.

En un aspecto de la invención, X³ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-. En un aspecto adicional, X³ es -CH₂=CH₂-, -O- o -NH-. En otro aspecto, X³ es un enlace directo o -O-. En aún otro aspecto, X³ es -O-.

En un aspecto de la invención, R¹³ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo y alquil C₁₋₄-carbonilo. En otro aspecto, R¹³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, heterociclilo, heterociclilmetilo, heterocicliloetilo o heterociclilpropilo, grupos metilo, etilo o propilo los cuales están opcionalmente sustituidos con -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, o 1 ó 2 sustituyentes halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄, y grupos heterociclilmetilo, heterociclilmetilo o heterociclilpropilo los cuales están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄ o hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo. En un aspecto adicional, R¹³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o piperidinilo, grupos metilo, etilo o propilo los cuales están sustituidos con cloro, 1 ó 2 hidroxilo, 1 ó 2 metoxi, -NR⁷R⁸, o un heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo y piperidinilo, heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo o glicolilo. En un aspecto adicional, R¹³ es etilo o propilo, los cuales están sustituidos con -NR⁷R⁸, heterociclilo o halo. En aún otro aspecto, R¹³ es propilo sustituido con cloro, -NR⁷R⁸, o un heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepanilo y azetidínulo, heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo. En otro aspecto, R¹³ es etilo o propilo sustituido con cloro o -NR⁷R⁸. En aún otro aspecto, R¹³ es etilo o propilo sustituido con -NR⁷R⁸. En un aspecto adicional, R¹³ es propilo sustituido con -NR⁷R⁸.

En un aspecto de la invención, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepano, 1,4-diazepano y azabiciclo[3.1.0]hexano, anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo e hidroxilo-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-. En otro aspecto, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquil C₁₋₆, hidroxilo-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro es opcionalmente NH, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-. En un aspecto adicional, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hi-

ES 2 301 981 T3

drosi-1,1-dimetilpropilo, 2-hidroxi-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metil-2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 1-hidroxi-metilciclo-pentilo, 2-hidroxi-metilciclohexilo, ciclopropil-metilo, ciclo-butilmetilo, tetra-hidro-2H-piran-4-ilo, tetra-hidro-furan-3-ilo, tetra-hidro-furan-2-ilmetilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-cianoetilo, alilo, prop-2-inilo, 2-metoxi-etilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-(2-hidroxi-etoxi)etilo, 2-(dimetil-amino)etilo, 2-(dietil-amino)etilo, 3-aminopropilo, 3-(propil-amino)propilo y glicolilo; o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepano o 1,4-diazepano, anillo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-(2-hidroxi-etoxi)etilo, glicolilo, acetilo, metoxi-metilo y oxo. En un aspecto adicional, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 3-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilo, 2-hidroxi-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metil-2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 1-hidroxi-metilciclo-pentilo, 2-hidroxi-metilciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclo-butilmetilo, tetra-hidro-2H-piran-4-ilo, tetra-hidro-furan-3-ilo, tetra-hidro-furan-2-ilmetilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-cianoetilo, alilo, prop-2-inilo, 2-metoxi-etilo, metoxi-metilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-(2-hidroxi-etoxi)etilo, 2-(dimetil-amino)etilo, 2-(dietil-amino)etilo, 3-aminopropilo, 3-(propil-amino)propilo y glicolilo. En aún otro aspecto, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepano, 1,4-diazepano, azabicyclo[3.1.0]hexano, 4-metilpiperazina, 4-metil-1,4-diazepano, 4-hidroxi-piperidina, 3-hidroxi-piperidina, 2-hidroxi-metilpirrolidina, 3-hidroxi-metilpirrolidina, 2-hidroxi-metilpiperidina, 3-hidroxi-metilpiperidina, 4-hidroxi-metilpiperidina, 2-(2-hidroxi-etil)piperidina, 4-(2-hidroxi-etil)piperidina, 4-(2-hidroxi-etil)piperazina, 4-(3-hidroxi-propil)piperazina, 4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]piperazina, 4-glicolilpiperazina, 4-acilpiperazina, 3-hidroxi-metil-4-metilpiperazina, 2-hidroxi-metilmorfina 3-hidroxi-metil-4-metilpiperazina, 3-metoxi-metil-4-metilpiperazina, 4-(2-hidroxi-etil)-3-oxopiperazina o (1 α ,5 α ,6 α)-6-(hidroximetil)-3-azobicyclo[3.1.0]hexano, 4-hidroxi-2-hidroxi-metilpirrolidina, 5-hidroxi-metil-2-oxopirrolidina, 6-hidroxi-metil-2-oxopiperazina o 5-hidroxi-metil-3-oxopiperazina. En un aspecto adicional, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilo, metoxi-metilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclopropilmetilo, ciclo-butilmetilo, ciclo-pentilmetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, alilo, propargilo, 2-(dimetil-amino)etilo y 2-(dietil-amino)etilo; o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepanilo y azetidínilo, en los que el anillo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilo, hidroximetilo o 2-hidroxi-etilo. En aún otro aspecto, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, etilo, propilo, isobutilo, 3-hidroxi-1,1-dimetilo, 2-metoxi-etilo, ciclobutilo y ciclopropilmetilo; o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, en los que el anillo está opcionalmente sustituido con hidroximetilo o 2-hidroxi-etilo.

En un aspecto de la invención, R^4 es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R^5 es arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo. En otro aspecto, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro. En un aspecto adicional, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro. En aún otro aspecto, R^5 es 2,3-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo o 2,6-difluorofenilo. En aún otro aspecto, R^5 es 2,3-difluorofenilo o 3-fluorofenilo.

En un aspecto de la invención, R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxil-alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} o bis(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} . En un aspecto adicional, R^9 es hidroxil-alquilo C_{1-4} o bis(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} .

En un aspecto de la invención, R^{19} es hidrógeno, hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, aminocarbonilo o alcanoil C_{1-4} -amino. En otro aspecto, R^{19} es hidrógeno, hidroxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo y acetil-amino. En aún otro aspecto, R^{19} es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R^{10} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

Los valores preferidos de $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$, para un compuesto de fórmula (IA), son los siguientes; y los valores preferidos de X, X^1 , X^2 , X^3 , R^4 , R^5 y R^{19} para un compuesto de fórmula (IA) son como se definen para un compuesto de fórmula (I). Tales valores se pueden usar, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí.

En un aspecto de la invención, $R^{1'}$ es hidrógeno, halo o $-OR^{1'}$. En un aspecto adicional, $R^{1'}$ es hidrógeno o $-OR^{1'}$. En otro aspecto, $R^{1'}$ es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, fosfonooxi, metoxi, isopropoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2-ilmetoxi, (2-fosfonooxi-etil)-pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-glicolilpirrolidin-2-ilmetoxi, 1-fosfonooximetilcarbonilpirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-(5-hidroxi-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)etoxi, 2-(5-fosfonooximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(5-hidroxi-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)propoxi, 3-(5-fosfonooximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)propoxi, 2-(6-hidroxi-metil-2-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 2-(6-fosfonooximetil-2-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 3-(6-hidroxi-metil-2-oxo-piperazin-1-il)propoxi, 3-(6-fosfonooximetil-2-oxo-piperazin-1-il)propoxi, 2-(5-hidroxi-metil-3-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 2-(5-fosfonooximetil-3-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 3-(5-hidroxi-metil-3-oxo-piperazin-1-il)propoxi o 3-(5-fosfonooximetil-3-oxo-piperazin-1-il)propoxi. En aún otro aspecto, $R^{1'}$ es hidrógeno, fluoro, metoxi, isopropoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(2-fosfonooxi-

ES 2 301 981 T3

til)pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-glicoloilpirrolidin-2-ilmetoxi, 1-fosfonooximetil-carbonilpirrolidin-2-ilmetoxi o 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilmetoxi. En otro aspecto, R^{1'} es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R^{11'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁₋₄, heterocicli-alqueno C₂₋₄ y heterocicli-alquino C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, bis(alquil C₁₋₄)amino, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo. En un aspecto adicional, R^{11'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterocicli-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo. En otro aspecto, R^{11'} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, o un grupo seleccionado de pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-1-iletilo, 2-oxopirrolidin-1-ilpropilo, 3-oxopirrolidin-1-ilmetilo, 3-oxopirrolidin-1-iletilo, 3-oxopirrolidin-1-ilpropilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperidinilpropilo, 2-oxopiperidinilmetilo, 2-oxopiperidiniletilo, 2-oxopiperidinilpropilo, 3-oxopiperidinilmetilo, 3-oxopiperidiniletilo, 3-oxopiperidinilpropilo, 4-oxopiperidinilmetilo, 4-oxopiperidiniletilo, 4-oxopiperidinilpropilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, piperazinilpropilo, 2-oxopiperazinilmetilo, 2-oxopiperaziniletilo, 2-oxopiperazinilpropilo, 3-oxopiperazinilmetilo, 3-oxopiperaziniletilo y 3-oxopiperazinilpropilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxil, fosfonooxi, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, terc-butoxi-carbonilo, glicolilo, fosfonooximetilcarbonilo, glicilo, N-metilglicilo o N,N-dimetilglicilo. En un aspecto adicional, R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo el cual está opcionalmente sustituido con 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, glicolilo, fosfonooximetilcarbonilo o N,N-dimetilglicilo; o R¹¹ es 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-oxopiperazin-1-il)etilo, 3-(2-oxopiperazin-1-il)propilo, 2-(3-oxopiperazin-1-il)etilo o 3-(3-oxopiperazin-1-il)propilo opcionalmente sustituido con hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo o 2-fosfonooxietilo. En otro aspecto, R^{11'} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, o un grupo seleccionado de pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo y piperidiniletilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxil, fosfonooxi, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, terc-butoxi-carbonilo, glicolilo, fosfonooximetilcarbonilo, glicilo, N-metilglicilo o N,N-dimetilglicilo. En un aspecto adicional, R^{11'} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo el cual está opcionalmente sustituido con 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, glicolilo, fosfonooximetilcarbonilo o N,N-dimetilglicilo. En aún otro aspecto, R^{11'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄. En un aspecto adicional, R^{11'} es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R^{2'} es hidrógeno, halo, -OR^{12'} o -OC(O)R^{12'}. En un aspecto adicional, R^{2'} es hidrógeno, fluoro, hidroxil, fosfonooxi, metoxi, 2-metoxietoxi, benzoiloxi, 2-morfolin-4-iletoxi, 3-morfolin-4-ilpropoxi o 1-metilpirrolidin-2-iloxi. En aún otro aspecto, R^{2'} es hidrógeno, metoxi, fosfonooxi o fluoro. En otro aspecto, R^{2'} es hidrógeno o metoxi. En un aspecto adicional, R^{2'} es hidrógeno. En aún otro aspecto, R^{2'} es metoxi.

En un aspecto de la invención, R^{12'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterocicli-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, fosfonooxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR^{15'}R^{16'}, -NHC(O)NR^{15'}R^{16'}, -C(O)R^{15'} y -C(O)OR^{15'}. En un aspecto adicional, R^{12'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, arilo, heterociclilo y heterocicli-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En aún otro aspecto, R^{12'} es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, 2-morfoliniletilo, 3-morfolinilpropoxi, 2-metoxietilo y pirrolidinilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con metilo. En otro aspecto, R^{12'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En otro aspecto de la invención, R^{12'} es hidrógeno. En un aspecto adicional de la invención, R^{12'} es metilo.

En un aspecto de la invención, R^{3'} es hidrógeno, fosfonooxi o -X³R^{13'}.

En otro aspecto, R^{3'} es hidrógeno, hidroxil, fosfonooxi, metoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-dimetoxietoxi, 3-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 3-[2-(fosfonooximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propoxi, 3-[2-(fosfonooxietil)-(isobutil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]-propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)-(propil)amino]propoxi, 3-piperidin-1-ilpropoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 3-(dietilamino)propoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)-(metil)amino]propoxi, 3-(ciclopropilamino)propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 3-(4-fosfonooxipiperidin-1-il)propoxi, 3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 3-[etil(metil)amino]propoxi, 3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[etil(2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)-etil](etil)amino]propoxi, 3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[2-(2-fosfonooxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi, 3-[4-(2-fosfonooxietil)piperazin-1-il]propoxi, 3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]propoxi, 3-[4-(2-fosfonooxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi, 3-[alil(metil)amino]propoxi, 3-[isobutil(metil)amino]propoxi, 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 3-(3-fosfonooxi-piperidin-1-il)propoxi, 3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[4-(fosfonooximetil)-piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(propil)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil-(propil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietilamino)-etil](metil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi, 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)(isopropil)amino]propoxi, 3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[ciclopropil(2-fosfonooxietil)amino]propoxi.

ES 2 301 981 T3

til)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxi-etyl)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)(2-metoxi-etyl)amino]propoxi, 3-[ciclobutil(2-hidroxietyl)amino]-propoxi, 3-[ciclobutil(2-fosfonooxietil)-amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil(2-hidroxietyl)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil(2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 3-[ciclobutilmetil(2-hidroxietyl)amino]propoxi, 3-[ciclobutilmetil(2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietyl)prop-2-in-1-ilamino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)prop-2-in-1-ilamino]propoxi, 3-[alil(2-hidroxietyl)amino]propoxi, 3-[alil(2-fosfonooxietil)-amino]-propoxi, 3-[(2,2-dimetilpropil(2-hidroxietyl)amino]propoxi, 3-[(2,2-dimetilpropil(2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietyl)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi, 3-azetidín-1-ilpropoxi, 3-(dimetilamino)propoxi, 2-[(2-hidroxietyl)pirrolidín-1-il]etoxi, 2-[(2-fosfonooxietil)-pirrolidín-1-il]etoxi, 2-{4-[2-(2-hidroxietyl)etil]piperazín-1-il}etoxi, 2-{4-[2-(2-fosfonooxietoxi)etil]piperazín-1-il}etoxi, 2-[2-(2-hidroxietyl)piperidín-1-il]etoxi, 2-[2-(2-fosfonooxietil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[(2-hidroxietyl)-piperidín-1-il]etoxi, 2-[2-(fosfonooxietil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)amino]etoxi, 2-[(2-fosfonooxi-1,1-dimetiletíl)amino]etoxi, 2-[4-(2-hidroxietyl)-piperazín-1-il]etoxi, 2-[4-(2-fosfonooxietil)piperazín-1-il]etoxi, 2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi, 2-[(4-fosfonooxiciclohexil)amino]etoxi, 2-[3-(hidroximetil)-piperidín-1-il]etoxi, 2-[3-(fosfonooximetil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[[1-{fosfonooximetil}ciclopentil]amino]etoxi, 2-[4-(3-hidroxiopropil)piperazín-1-il]etoxi, 2-[4-(3-fosfonooxiopropil)-piperazín-1-il]etoxi, 2-[ciclohexil(2-hidroxietyl)amino]etoxi, 2-[ciclohexil(2-fosfonooxietil)amino]etoxi, 2-[(2-hidroxietyl)(propil)amino]etoxi, 2-[(2-fosfonooxietil)-(propil)amino]etoxi, 2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino]etoxi, 2-[(3-fosfonooxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi, 2-(tetrahidro-2*H*-pirán-4-ilamino)etoxi, 2-[ciclobutil(2-hidroxietyl)amino]etoxi, 2-[ciclobutil(2-fosfonooxietil)-amino]etoxi, 2-[(2-hidroxietyl)(tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)amino]etoxi, 2-[(2-fosfonooxietil)(tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)amino]etoxi, 3-[ciclopentil(2-hidroxietyl)amino]propoxi, 3-[ciclopentil(2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi, 3-[(3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi, 3-[(2-cianoetyl)(2-hidroxietyl)-amino]propoxi, 3-[(2-cianoetyl)(2-fosfonooxietil)amino]-propoxi, 3-morfolin-4-ilpropoxi, 3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propoxi, 3-[(3-fosfonooxi-2,2-dimetilpropil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxiopropil)amino]-propoxi, 3-[(3-fosfonooxiopropil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxiopropil)(propil)amino]propoxi, 3-[(3-fosfonooxiopropil)-(propil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxiopropil)(etil)-amino]-propoxi, 3-[(3-fosfonooxiopropil)(etil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietyl)-3-oxopiperazín-1-il]propoxi, 3-[4-(2-fosfonooxietil)-3-oxopiperazín-1-il]propoxi, 3-(propilamino)propoxi, 3-[glicololil(propil)amino]propoxi, 3-[fosfonooximetilcarbonil(propil)amino]propoxi, 3-(4-glicololil-piperazín-1-il)propoxi, 3-(4-fosfonooximetilcarbonilpiperazín-1-il)propoxi, 3-[[2-(hidroximetil)ciclohexil]amino]propoxi, 3-[[2-(fosfonooximetil)ciclohexil]amino]propoxi, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(hidroximetil)-3-azabíciclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(fosfonooximetil)-3-azabíciclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi, 3-[[2-hidroxiopropil]amino]propoxi, 3-[[2-fosfonooxiopropil]amino]propoxi, 3-[[2-hidroxi-1-metiletíl)-amino]propoxi, 3-[[2-fosfonooxi-1-metiletíl)-amino]propoxi, 3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxi-1,1-dimetiletíl)amino]propoxi, 3-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxi-3-hidroxiopropil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxi-3-fosfonooxi-propil)amino]propoxi, 3-[[2-(2-hidroxietyl)etil]-amino]propoxi, 3-[[2-(2-fosfonooxietoxi)etil]amino]propoxi, 3-(4-acetilpiperazín-1-il)propoxi, 3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propoxi, 3-(alilamino)propoxi, 3-[[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-propoxi, 3-[[1-(fosfonooximetil)-2-metilpropil]amino]propoxi, 3-[[5-metilisoxazol-3-il]metil]amino]propoxi, 3-(tetrahidro-2*H*-pirán-4-ilamino)propoxi, 3-[3-(hidroximetil)pirrolidín-1-il]propoxi, 3-[3-(fosfonooximetil)pirrolidín-1-il]propoxi, 3-aminopropoxi, 3-[-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-il]propoxi, 3-[-4-fosfonooxi-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-il]propoxi, 3-[-4-hidroxi-2-(fosfonooximetil)pirrolidín-1-il]propoxi, 2-(ciclopilamino)etoxi, 2-(ciclobutilamino)etoxi, 2-(ciclopentilamino)etoxi, 2-[[2-(2-hidroxietyl)(tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)amino]etoxi, 2-[[2-fosfonooxietil)(tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(2-hidroxietyl)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(2-fosfonooxietil)amino]etoxi, 2-[ciclopropil(2-hidroxietyl)-amino]etoxi, 2-[ciclopropil(2-fosfonooxietil)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(3-hidroxiopropil)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(3-fosfonooxiopropil)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(glicololil)-amino]etoxi, 2-[ciclopentil(fosfonooximetilcarbonil)-amino]etoxi, 2-[3-(hidroximetil)-4-metilpiperazín-1-il]etoxi, 2-[3-(fosfonooximetil)-4-metilpiperazín-1-il]etoxi, 2-[2-(hidroximetil)-4-metilpiperazín-1-il]etoxi, 2-[2-(fosfonooximetil)-4-metilpiperazín-1-il]etoxi, 2-[4-(hidroximetil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[4-(fosfonooximetil)-piperidín-1-il]etoxi, 2-[4-(2-hidroxietyl)piperidín-1-il]etoxi, 2-[4-(2-fosfonooxietil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[(2-hidroxietyl)amino]etoxi, 2-[(2-fosfonooxietil)amino]etoxi, 2-[[2-(hidroximetil)ciclohexil]amino]etoxi, 2-[[2-(fosfonooximetil)ciclohexil]amino]etoxi, 3-[(2-hidroxietyl)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietyl)(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi, pirrolidín-2-ilmetoxi, [1-(2-hidroxietyl)pirrolidín-2-il]metoxi, [1-(2-fosfonooxietil)pirrolidín-2-il]metoxi, [1-glicololilpirrolidín-2-il]metoxi, [1-fosfonooximetil-carbonil-pirrolidín-2-il]metoxi, pirrolidín-3-ilmetoxi, [1-(2-hidroxietyl)pirrolidín-3-il]metoxi, [1-(2-fosfonooxietil)-pirrolidín-3-il]metoxi, (1-glicololilpirrolidín-3-il)metoxi, (1-fosfonooximetilcarbonilpirrolidín-3-il)metoxi, 3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxietil)amino]propoxi, 3-[(2-fosfonooxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi, (2-hidroxietyl)-amino]propoxi, (2-fosfonooxietil)amino]propoxi, 2-(5-hidroxietyl-2-oxo-pirrolidín-1-il)etoxi, 2-(5-fosfonooximetil-2-oxo-pirrolidín-1-il)etoxi, 3-(5-hidroxietyl-2-oxo-pirrolidín-1-il)propoxi, 3-(5-fosfonooximetil-2-oxo-pirrolidín-1-il)propoxi, 2-(6-hidroxietyl-2-oxo-piperazín-1-il)etoxi, 2-(6-fosfonooximetil-2-oxo-piperazín-1-il)etoxi, 3-(6-hidroxietyl-2-oxo-piperazín-1-il)propoxi, 3-(6-fosfonooximetil-2-oxo-piperazín-1-il)propoxi, 2-(5-hidroxietyl-3-oxo-piperazín-1-il)etoxi, 2-(5-fosfonooximetil-3-oxo-piperazín-1-il)etoxi, 3-(5-hidroxietyl-3-oxo-piperazín-1-il)propoxi, 3-(5-fosfonooximetil-3-oxo-piperazín-1-il)propoxi, 3-(3-hidroxietyl-4-metilpiperazín-1-il)propoxi, 3-(3-fosfonooximetil-4-metilpiperazín-1-il)propoxi, 3-(2-hidroxietyl)morfolín-4-il)propoxi, 3-(2-fosfonooximorfolín-4-il)propoxi, 3-(glucololilamino)propoxi, 3-(fosfonooximetilcarbonilamino)propoxi, 3-(4-hidroxietyl)piperazín-1-il)propoxi o 3-(4-fosfonooximetilpiperazín-1-il)propoxi.

65 En un aspecto de la invención, R^{13'} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterocíclico y heterocíclico-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, halo, hidroxil, fosfonooxi, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo y alquil C₁₋₄

ES 2 301 981 T3

carbonilo. En otro aspecto, R^{13'} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo, grupos metilo, etilo o propilo los cuales están opcionalmente sustituidos con -NR^{7'}R^{8'}, -C(O)NR^{7'}R^{8'}, heterociclilo o 1 ó 2 sustituyentes halo, hidroxilo, fosfonooxi o alcoxi C₁₋₄, y heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, fosfonooxi, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo o fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo. En un aspecto adicional, R^{13'} es metilo, etilo o propilo sustituido con cloro, 1 ó 2 hidroxilo, 1 fosfonooxi, 1 ó 2 metoxi, -NR^{7'}R^{8'} o un heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo y piperidinilo, heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, fosfonooxi, metilo, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, glicolilo o fosfonooximetilcarbonilo. En un aspecto adicional de la invención, R^{13'} es etilo o propilo, los cuales están sustituidos con -NR^{7'}R^{8'}, heterociclilo o halo. En aún otro aspecto de la invención, R^{13'} es propilo sustituido con cloro, -NR^{7'}R^{8'} o un heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepamilo y azetidínulo, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, fosfonooxi, metilo, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo o 2-fosfonooxietilo. En otro aspecto, R^{13'} es etilo o propilo sustituido con cloro o -NR^{7'}R^{8'}. En aún otro aspecto, R^{13'} es etilo o propilo sustituido con -NR^{7'}R^{8'}. En un aspecto adicional, R^{13'} es propilo sustituido con -NR^{7'}R^{8'}.

En un aspecto de la invención, R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxicicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, halo-alquil C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo y fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo; o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepamilo, 1,4-diazepamilo y azabiciclo[3.1.0]hexano, anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, fosfonooxi, hidroxialquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo, hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo y fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-. En otro aspecto, R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alquilo C₁₋₆, hidroxialquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆ y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otros es opcionalmente NH, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, fosfonooxi, hidroxialquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, y fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-. En un aspecto adicional, R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetiletilo, 3-hidroxipropilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 3-hidroxil-2,2-dimetilpropilo, 3-fosfonooxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxil-1,1-dimetilpropilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2-hidroxipropilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2-fosfonooxi-3-hidroxipropilo, 1-hidroximetil-2-metilpropilo, 1-fosfonooximetil-2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 4-fosfonooxiciclohexilo, 1-hidroximetilciclohexilo, 1-fosfonooximetilciclohexilo, 2-hidroximetilciclohexilo, 2-fosfonooximetilciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-cianoetilo, alilo, prop-2-inoilo, 2-metoxi-etilo, metoxi-metilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-fosfonooxietoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, 3-aminopropilo, 3-(propilamino)propilo, glicolilo y fosfonooximetilcarbonilo; o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepamilo o 1,4-diazepamilo, anillo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, fosfonooxi, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, 3-hidroxipropilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, glicolilo, fosfonooximetilcarbonilo, acetilo, metoximetilo y oxo. En un aspecto adicional, R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetiletilo, 3-hidroxipropilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 3-hidroxil-2,2-dimetilpropilo, 3-fosfonooxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxil-1,1-dimetilpropilo, 2-hidroxipropilo, 2-fosfonooxi-3-hidroxipropilo, 1-hidroximetil-2-metilpropilo, 1-fosfonooximetil-2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 4-fosfonooxiciclohexilo, 1-hidroximetilciclohexilo, 1-fosfonooximetilciclohexilo, 2-hidroximetilciclohexilo, 2-fosfonooximetilciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-cianoetilo, alilo, prop-2-inoilo, 2-metoxi-etilo, metoxi-metilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-fosfonooxietoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, 3-aminopropilo, 3-(propilamino)propilo, glicolilo y fosfonooximetilcarbonilo. En aún otro aspecto, R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman 4-metilpiperazina, 4-metil-1,4-diazepamilo, 4-hidroxipiperidina, 4-fosfonooxi-piperidina, 3-hidroxipiperidina, 3-fosfonooxi-piperidina, 2-hidroximetilpirrolidina, 2-fosfonooximetilpirrolidina, 3-hidroximetilpirrolidina, 3-fosfonooximetilpirrolidina, 2-hidroximetilpiperidina, 2-fosfonooximetilpiperidina, 3-hidroximetilpiperidina, 3-fosfonooximetilpiperidina, 4-hidroximetilpiperidina, 4-fosfonooximetilpiperidina, 2-(2-hidroxietil)piperidina, 2-(2-fosfonooxietil)piperidina, 4-(2-hidroxietil)piperidina, 4-(2-fosfonooxietil)piperidina, 4-(3-hidroxipropil)piperazina, 4-(3-fosfonooxi-propil)piperazina, 4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-piperazina, 4-[2-(2-fosfonooxietoxi)etil]-piperazina, 4-glicolilpiperazina, 4-fosfonooximetilcarbo-

ES 2 301 981 T3

niloiperazina, 4-acilpiperazina, 3-hidroxi metil-4-metilpiperazina, 3-fosfonooximetil-4-metilpiperazina, 2-hidroxi metilmorfina, 2-fosfonooxi metilmorfina, 3-hidroxi metil-4-metilpiperazina, 3-metoxi-metil-4-metilpiperazina, 4-(2-hidroxi etil)-3-oxopiperazina, 4-(2-fosfonooxi etil)-3-oxopiperazina, (1 α ,5 α ,6 α)-6-(hidroximetil)-3-azobicyclo[3.1.0]hexano, (1 α ,5 α ,6 α)-6-(fosfonooximetil)-3-azobicyclo[3.1.0]hexano, 4-hidroxi-2-hidroxi metil-pirrolidina, 4-fosfonooxi-2-hidroxi metil-pirrolidina, 4-hidroxi-2-fosfonooximetil-pirrolidina, 5-hidroxi metil-2-oxopirrolidina, 6-hidroxi metil-2-oxopiperazina o 5-hidroxi metil-3-oxopiperazina. En a ún otro aspecto, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fosfonooxi etilo, 2-fosfonooxi propilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2-metoxi-etilo, fosfonooximetilcarbonilo y tetrahidro-2H-furan-4-ilo; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman 2-fosfonooximetil-pirrolidina, 4-(2-fosfonooxi etil)piperazina o 4-(fosfonooximetilcarbonilo)piperazina.

En un aspecto de la invención, R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, fosfonooxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄ o bis(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄. En un aspecto adicional, R⁹ es hidroxialquilo C₁₋₄, fosfonooxialquilo C₁₋₄ o bis(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄.

En un aspecto de la invención, R¹⁰, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

Una clase preferida de compuestos tiene la fórmula (I), en la que:

X es NR⁶;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R¹ es hidrógeno, halo, o -X¹R¹¹;

X¹ es un enlace directo, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₄)-;

R¹¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclilalquilo C₁₋₄, heterociclilalqueno C₂₋₄ y heterociclilalquino C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, bis(alquil C₁₋₄)amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-carbonilo, aminoalquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-aminoalquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)aminoalquil C₁₋₄-carbonilo;

R² es hidrógeno, halo, nitro, ciano o -X²R¹²;

X² es un enlace directo, -O- o -OC(O)-;

R¹² es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterociclilalquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵;

R³ es hidrógeno o -X³R¹³;

X³ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹³ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterociclilalquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, halo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo y alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterociclilalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-heterociclilalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₃₋₆, hidroxialquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, bis(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfina, piperazina, diazepano, 1,4-diazepano y azabicyclo[3.1.0]hexano, anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo e hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo; y

ES 2 301 981 T3

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo o alcanoil C₁₋₄-amino.

Otra clase preferida de compuestos tiene la fórmula (I), en la que:

X es NH;

R¹ es hidrógeno, halo o -OR¹¹;

R¹¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterocicilil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄) amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

R² es hidrógeno, halo, -OR¹² o -OC(O)R¹²;

R¹² es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, arilo, heterociclilo y heterocicilil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R³ es hidrógeno o -X³R¹³;

X³ es un enlace directo o -O-;

R¹³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o piperidinilo, grupos metilo, etilo o propilo los cuales están sustituidos con cloro, 1 ó 2 hidroxilo, 1 ó 2 metoxi, -NR⁷R⁸, o un heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo y piperidinilo, heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo o glicolilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄ y bis(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro es opcionalmente NH, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₄ hidroxil-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro; y

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo y acetilamino.

Una clase adicional preferida de compuestos tiene la fórmula (I), en la que:

X es NH;

R¹ es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-glicolilpirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)propoxi, 2-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 3-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)propoxi, 2-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)etoxi o 3-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)propoxi;

R² es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metoxi, 2-metoxi-etoxi, benzoiloxi, 2-morfolin-4-iletexi, 3-morfolin-4-ilpropoxi o 1-metilpirrolidin-2-iloxi;

R³ es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-dimetoxi-etoxi, 3-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi, 3-piperidin-1-ilpropoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 3-(dietilamino)propoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propoxi, 3-(ciclopropilamino)propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-hidroxil-piperidin-1-il)propoxi, 3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[etil(metil)amino]propoxi, 3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[[2-(dimetilamino)etil]-(etil)amino]propoxi, 3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi, 3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi, 3-[alil(metil)amino]propoxi, 3-[isobutil(metil)amino]propoxi, 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi, 3-[metil(propil)amino]propoxi, 3-[ciclopropilmetil-(propil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]propoxi, 3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]-propoxi, 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propoxi, 3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi, 3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]-propoxi, 3-[ciclopropilmetil(2-hidroxietil)amino]-propoxi, 3-[ciclobutilmetil(2-hidroxietil)amino]-propoxi, 3-[(2-hidroxil)prop-2-in-1-ilamino]propoxi, 3-[alil(2-hidroxietil)

ES 2 301 981 T3

amino]propoxi, 3-[(2,2-dimetilpropil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi, 3-azetidín-1-ilpropoxi, 3-(dimetilamino)propoxi, 2-[(2-hidroximetil)pirrolidín-1-il]etoxi, 2-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazín-1-il]etoxi, 2-[2-(2-hidroxietil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[2-(hidroximetil)-piperidín-1-il]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[4-(2-hidroxietil)piperazín-1-il]etoxi, 2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi, 2-[3-(hidroximetil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino]etoxi, 2-[4-(3-hidroxipropil)piperazín-1-il]etoxi, 2-[ciclohexil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)(propil)-amino]etoxi, 2-[(3-hidroxietil)amino]etoxi, 2-(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino]etoxi, 2-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etoxi, 3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxietil)(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-morfolín-4-ilpropoxi, 3-[(3-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxipropil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxipropil)(propil)amino]propoxi, 3-[(3-hidroxipropil)(etil)amino]propoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazín-1-il]propoxi, 3-(propilamino)propoxi, 3-[glicololil(propil)amino]-propoxi, 3-(4-glicololilpiperazín-1-il)propoxi, 3-[[2-(hidroximetil)ciclohexil]amino]propoxi, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi, 3-[[2-(hidroxipropil)amino]propoxi, 3-[[2-(hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2-hidroxietil)amino]propoxi, 3-[(2,3-dihidroxipropil)-amino]-propoxi, 3-[[2-(2-hidroxietoxi)etil]amino]propoxi, 3-(4-acetilpiperazín-1-il)propoxi, 3-[(tetrahidrofuran-2-il)etil]amino]propoxi, 3-(alilamino)propoxi, 3-[[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]propoxi, 3-[[5-metilisoxazol-3-il]metil]amino]propoxi, 3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propoxi, 3-[3-(hidroximetil)-pirrolidín-1-il]propoxi, 3-aminopropoxi, 3-[4-hidroxietil(2-hidroximetil)pirrolidín-1-il]propoxi, 2-(ciclopropilamino)etoxi, 2-(ciclobutilamino)etoxi, 2-(ciclopentilamino)etoxi, 2-[[2-(hidroxietil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(3-hidroxipropil)amino]etoxi, 2-[ciclopentil(glicololil)-amino]etoxi, 2-[3-(hidroximetil)-4-metilpiperazín-1-il]etoxi, 2-[2-(hidroximetil)-4-metilpiperazín-1-il]etoxi, 2-[4-(hidroximetil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[4-(2-hidroxietil)piperidín-1-il]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi, 2-[[2-(hidroximetil)-ciclohexil]amino]etoxi, 3-[(2-hidroxietil)amino]-propoxi, 3-[(2-hidroxietil)(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi, 3-[[1-(2-hidroxietil)pirrolidín-2-il]metoxi, [1-(2-hidroxietil)pirrolidín-2-il]metoxi, [1-glicololilpirrolidín-2-il]metoxi, 3-[[1-(2-hidroxietil)pirrolidín-3-il]metoxi, [1-(2-hidroxietil)pirrolidín-3-il]metoxi, (1-glicololilpirrolidín-3-il)metoxi, 3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi, (2-hidroxietil)amino]propoxi, 2-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidín-1-il)etoxi, 3-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidín-1-il)propoxi, 2-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazín-1-il)etoxi, 3-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazín-1-il)propoxi, 2-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazín-1-il)etoxi, 3-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazín-1-il)propoxi, 3-(3-hidroximetil-4-metilpiperazín-1-il)propoxi, 3-(2-hidroximetilmorfolín-4-il)propoxi, 3-(glicololilamino)propoxi o 3-(4-hidroximetilpiperazín-1-il)propoxi;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es 2,3-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo o 2,6-difluorofenilo; y

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxicarbonilo, etoxi-carbonilo, aminocarbonilo y acetilamino.

Una clase preferida de compuestos tiene la fórmula (I), en la que:

X es NR⁶;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R¹ es hidrógeno, halo o -OR¹¹;

R¹¹ es hidrógeno, heterociclilo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino o bis(alquil C₁₋₄)amino;

R² es hidrógeno o -OR¹²;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con heterociclilo) o heterociclilo;

R³ es -X³R¹³;

X³ es -CH₂=CH₂-, -O- o -NH-;

R¹³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁷R⁸, heterociclilo o halo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, halo-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄ y bis(alquil C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₆; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro es opcionalmente NH, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₄ e hidroxil-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

ES 2 301 981 T3

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo.

5

Una clase adicional preferida de compuestos tiene la fórmula (I), en la que:

X es NH;

10

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o metoxi;

R³ es -X³R¹³;

15

X³ es -O-;

R¹³ es propilo sustituido con cloro o -NR⁷R⁸;

20

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilo, metoxi-metilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, alilo, propargilo, 2-(dimetilamino)etilo y 2-(dietilamino)etilo; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepamilo y azetidino, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo;

25

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es 2,3-difluorofenilo o 3-fluorofenilo.

30

Una clase preferida de compuestos tiene la fórmula (IA), en la que:

X es NR⁶;

35

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R^{1'} es hidrógeno, halo, o -X¹R¹¹;

40

X¹ es un enlace directo, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₄)-;

R^{11'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alqueno C₂₋₄ y heterociclil-alquino C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, fosfonooxialquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, bis(alquil C₁₋₄)amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, hidroxialquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

45

R^{2'} es hidrógeno, halo, nitro, ciano o -X²R^{12'};

50

X² es un enlace directo, -O- o -OC(O)-;

R^{12'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, fosfonooxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR^{15'}R^{16'}, -NHC(O)NR^{15'}R^{16'}, -C(O)R^{15'} y -C(O)OR^{15'};

55

R^{3'} es hidrógeno, fosfonooxi o -X³R^{13'};

60

X³ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- o -N(alquil C₁₋₆)-;

R^{13'} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquil C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -NR^{7'}R^{8'}, -C(O)NR^{7'}R^{8'}, halo, hidroxilo, fosfonooxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄, fosfonooxialquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo y alquil C₁₋₄-carbonilo;

65

R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, ci-

ES 2 301 981 T3

cloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxí-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxí-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, hidroxí-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquil C₁₋₄-carbonilo y fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo; o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepano, 1,4-diazepano y azabicyclo[3.1.0]hexano, anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxí, fosfonooxi, hidroxí-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxí-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo, hidroxí-alquil C₁₋₄-carbonilo y fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo;

R^{15'} y R^{16'} son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo; y

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxícarbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo o alcanoil C₁₋₄-amino;

con la condición de que un compuesto de fórmula (IA) contenga un grupo fosfonooxi.

Otra clase preferida de compuestos tiene la fórmula (IA), en la que:

X es NH;

R^{1'} es hidrógeno, halo o -OR^{11'};

R^{11'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxí, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquil C₁₋₄-carbonilo, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

R^{2'} es hidrógeno, halo, -OR^{12'} o -OC(O)R^{12'};

R^{12'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, arilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R^{3'} es hidrógeno, fosfonooxi o -X³R^{13'};

X³ es un enlace directo o -O-;

R^{13'} es metilo, etilo o propilo sustituido con cloro, 1 ó 2 hidroxí, 1 fosfonooxi, 1 ó 2 metoxí, -NR^{7'}R^{8'}, o un heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo y piperidinilo, heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxí, fosfonooxi, metilo, hidroximetilo, fosfonooximetilo, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, glicolilo o fosfonooximetilcarbonilo;

R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C₁₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₆, fosfonooxi-alquilo C₁₋₆, hidroxí-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fosfonooxi-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆ y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno, y de los cuales otro es opcionalmente NH, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxí, fosfonooxi, hidroxí-alquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, hidroxí-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y fosfonooxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, y en el que un -CH₂- está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro; y

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxícarbonilo, etoxícarbonilo, aminocarbonilo y acetilamino;

con la condición de que un compuesto de fórmula (IA) contenga un grupo fosfonooxi.

ES 2 301 981 T3

Una clase adicional preferida de compuestos tiene la fórmula (IA), en la que:

X es NH;

R^{1'} es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, fosfonooxi, metoxi, isopropoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(2-fosfonooxietil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-glicolilpirrolidin-2-ilmetoxi, 1-fosfonooximetilcarbonilpirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-(5-hidroximetil-2-oxopirrolidin-1-il)-etoxi, 2-(5-fosfonooximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi, 3-(5-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)propoxi, 3-(5-fosfonooximetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)propoxi, 2-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 2-(6-fosfonooximetil-2-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 3-(6-hidroximetil-2-oxo-piperazin-1-il)propoxi, 3-(6-fosfonooximetil-2-oxo-piperazin-1-il)propoxi, 2-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 2-(5-fosfonooximetil-3-oxo-piperazin-1-il)etoxi, 3-(5-hidroximetil-3-oxo-piperazin-1-il)propoxi o 3-(5-fosfonooximetil-3-oxo-piperazin-1-il)propoxi;

R^{2'} es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, fosfonooxi, metoxi, 2-metoxietoxi, benzoiloxi, 2-morfolin-4-iletexi, 3-morfolin-4-ilpropoxi o 1-metilpirrolidin-2-iloxi.

R^{3'} es hidrógeno, fosfonooxi o -X³R^{13'};

X³ es un enlace directo o -O-;

R^{13'} es metilo, etilo o propilo sustituido con cloro, 1 ó 2 hidroxilo, 1 fosfonooxi, 1 ó 2 metoxi, -NR^{7'}R^{8'}, o un heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo y piperidinilo, heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, fosfonooxi, metilo, hidroximetilo, fosfonooximetil, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, glicolilo o fosfonooximetilcarbonilo;

R^{7'} y R^{8'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hidroximetilo, fosfonooximetil, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetil-etilo, 3-hidroxipropilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 3-hidroxil-2,2-dimetilpropilo, 3-fosfonooxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxil-1,1-dimetilpropilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2-hidroxipropilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2-fosfonooxi-3-hidroxipropilo, 1-hidroximetil-2-metilpropilo, 1-fosfonooximetil-2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxilciclohexilo, 4-fosfonooxiciclohexilo, 1-hidroximetilciclopentilo, 1-fosfonooximetilciclopentilo, 2-hidroximetilciclohexilo, 2-fosfonooximetilciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-cianoetilo, alilo, prop-2-ino, 2-metoxietilo, metoxi-metilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-fosfonooxietoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, 3-aminopropilo, 3-(propilamino)propilo, glicolilo y fosfonooximetilcarbonilo; o R^{7'} y R^{8'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepano o 1,4-diazepano, anillo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, fosfonooxi, hidroximetilo, fosfonooximetil, 2-hidroxietilo, 2-fosfonooxietilo, 3-hidroxipropilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-fosfonooxietil)etilo, glicolilo, fosfonooximetilcarbonilo, acetilo, metoxi-metilo y oxo.

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es 2,3-difluorfenilo, 3-fluorfenilo, 2-fluorfenilo o 2,6-difluorfenilo; y

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo y acetilamino;

con la condición de que un compuesto de fórmula (IA) contenga un grupo fosfonooxi.

Una clase adicional preferida de compuestos tiene la fórmula (IA), en la que:

X es NR⁶;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R¹ es hidrógeno o -OR¹¹;

R¹¹ es hidrógeno, heterociclilo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino o bis(alquil C₁₋₄)amino;

R² es hidrógeno o -OR¹²;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con heterociclilo) o heterociclilo;

R^{3'} es -X^{3'}R^{13'};

ES 2 301 981 T3

$X^{3'}$ es $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$;

$R^{13'}$ es alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{7'}\text{R}^{8'}$;

5 $R^{7'}$ se selecciona de hidrógeno, heterociclilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

$R^{8'}$ es fosfonooxi-alquilo C_{1-4} o fosfonooxi-alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} ;

10 o $R^{7'}$ y $R^{8'}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, anillo el cual está sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi, fosfonooximetilo y 2-fosfonooxietilo;

R^4 es hidrógeno; y

15 R^5 es arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo.

Una clase adicional preferida de compuestos tiene la fórmula (IA), en la que:

20 X es NH;

R^1 es hidrógeno;

25 R^2 es hidrógeno o metoxi;

$R^{3'}$ es $-\text{X}^{3'}\text{R}^{13'}$;

$X^{3'}$ es $-\text{O}-$;

30 $R^{13'}$ es propilo sustituido con $-\text{NR}^{7'}\text{R}^{8'}$;

$R^{7'}$ es etilo, propilo, ciclobutilo o 2-metoxietilo;

35 $R^{8'}$ es 2-fosfonooxietilo o 1,1-dimetil-3-fosfonooxipropilo;

o $R^{7'}$ y $R^{8'}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, anillo el cual está sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi, fosfonooximetilo y 2-fosfonooxietilo;

40 R^4 es hidrógeno; y

R^5 es 2,3-difluorofenilo o 3-fluorofenilo.

45 Un compuesto particular de fórmula (I) es uno cualquiera de:

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

50 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;

55 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2,2-dimetoxietoxi)-quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

65 4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo;

ES 2 301 981 T3

2-(3-(acetilamino)-4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(quinazolin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-5-isopropoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-acetamida;

2-[4-({7-[3-(dietilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-[4-({7-[3-(ciclopropilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-[4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-[4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;

2-[4-[(7-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-[4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-[4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]-propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 5 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)-piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 10 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 2-{4-[(7-{3-[alil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[isobutil(metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 25 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((7-{3-(3-hidroxi)piperidin-1-il}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 30 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)-piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(propil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 40 2-{4-[(7-{3-[[2-(diethylamino)etil](metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 45 2-{4-[(7-{3-[[2-(diethylamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 50 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((6-metoxi-7-{3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi}quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)-(isopropil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 60 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxi-etyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 2-{4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietyl)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietyl)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[alil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietyl)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

5 2-(4-[(7-(3-azetidín-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{4-[(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

10 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(isobutil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(dimetilamino)-propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperidín-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-pirrolidín-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperazín-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

35 2-[4-({7-[3-(ciclopropilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)-etil](metil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazín-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(4-hidroxipiperidín-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

50 2-{4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(metil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxi-etil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)-etil](etil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)-piperidín-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)-piperazín-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

- 2-4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[isobutil(metil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)-piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(propil)-amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 20 2-4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 25 2-4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(isopropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 35 2-4-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 2-4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 45 2-4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-4-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 55 2-4-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-4-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)-(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-4-4-[(7-(2-4-2-(2-hidroxietoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[2-(hidroximetil)-piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi-1,1-dimetilet)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]-amino}etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(3-hidroxi)propil]-piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-4-[(7-{2-[ciclohexil(2-hidroxi)etil]amino}etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3-hidroxi-2,2-dimetil)propil]-amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-4-[(7-{2-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino}etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(2-hidroxi)etil]-piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(2-hidroxi)etil]-piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-14-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-4-[(7-{3-[(ciclopentil(2-hidroxi)etil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxi)etil]amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(2-cianoetil)(2-hidroxi)etil]amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-morfolin-4-il)propoxi]-quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil](propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(3-hidroxi)propil]amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi)etil]-3-oxopiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((7-[3-(propil)amino]-propoxi)quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-piperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[glicolil(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((7-[3-(4-glicolil)piperazin-1-il]propoxi)quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[*trans*-2-(hidroximetil)-ciclohexil]amino]propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(1 α -5 α -6 α)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[2*R*]-2-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[1*S*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2,3-dihidroxi)propil]amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]-amino]propoxi)quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 2-[4-((7-[3-(4-acetil)piperazin-1-il]propoxi)quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 2-[4-((7-[3-(alil)amino]propoxi)quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{7-(3-{{1-(hidroximetil)-2-metilpropil}amino}propoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{7-(3-{{(5-metilisoxazol-3-il)metil}amino}propoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{7-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propoxi)quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(3-{{(3*S*)-3-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il}propoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{7-(3-hidroxi)propoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 15 2-(4-{{7-(3-aminopropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(3-{{(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il}propoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(2-{{(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{{4-{{7-(2-{{ciclohexil(2-hidroxi)etil}amino}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 25 2-{{4-{{7-(2-{{ciclopropilamino}etoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-{{4-{{7-(2-{{ciclobutilamino}etoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(2-{{(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)etoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 2-{{4-{{7-(2-{{ciclopentilamino}etoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(2-{{(2-hidroxi)etil}(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 40 2-{{4-{{7-(2-{{ciclopentil(2-hidroxi)etil}amino}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(2-{{(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 2-{{4-{{7-(2-{{ciclopropil(2-hidroxi)etil}amino}etoxi}-quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 50 2-{{4-{{7-(2-{{ciclobutil(2-hidroxi)etil}amino}etoxi}-quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-{{4-{{7-(2-{{ciclopentil(3-hidroxi)propil}amino}etoxi}-quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 55 2-{{4-{{7-(2-{{ciclopentil(glicol)oil}amino}etoxi}-quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(2-{{(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(2-{{(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{{4-{{7-(2-{{(2*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il}etoxi}quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-(2-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-(2-hidroxietyl)amino}etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{[*trans*-2-(hidroximetil)-ciclohexil]amino}etoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(glicoloilamino)propoxi]quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 50 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

5

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il}amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

10

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il}amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[7-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

15

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metoxi]quinazolin-4-il}amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[(1-glicoloilpirrolidin-3-il)metoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

20

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

25

N-(2-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il}amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-fluorofenil)acetamida;

30

2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-fenilacetamida;

2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-fenilacetamida;

35

N-(2,6-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;

40

2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

45

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-fluoro-7-{3-[(2-hidroxietil)-(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-fluoro-7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

50

2-{4-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-{4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

55

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

60

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[5-isopropoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

65

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)amino]-propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-3-(4-glicololpiperazin-1-il)propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-glicololpirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietyl)-pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

30 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-{{7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

35 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-{{7-metoxi-6-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-(4-{{6,7-bis(2-metoxi-etoxi)quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

40 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

benzoato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo;

45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-((6-hidroxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxi-etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

50

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

55 2-{3-(acetilamino)-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo;

60 ácido 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

o una sal o éster de los mismos, o más particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

Un compuesto adicional particular de fórmula (I) es uno cualquiera de:

2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

ES 2 301 981 T3

2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida;

2-(4-{{7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

4-{{7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il}amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{{6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il)propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{{6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

2-[4-({7-[(3-(dietilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida);

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{{6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-[4-({7-[(3-(ciclopropilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida);

2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida);

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[(3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-{4-[(7-{3-[[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida);

2-{4-[(7-{3-[[etil(metil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida);

2-{4-[(7-{3-[[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida);

2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]-propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida);

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida);

ES 2 301 981 T3

- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 5 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 10 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 2-{4-[(7-{3-[alil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[isobutil(metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((7-{3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)-piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 25 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 30 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 35 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((6-metoxi-7-{3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi}quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 40 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{13-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 45 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 50 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 55 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 2-{4-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 65 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

2-(4-{{7-(3-azetidín-1-ilpropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{4-[(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-{3-(dimetilamino)-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{6-metoxi-7-(3-piperidín-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{6-metoxi-7-(3-pirrolidín-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{6-metoxi-7-(3-piperazín-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-[4-({7-{3-(ciclopropilamino)propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-(3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazín-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidín-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-{3-(4-hidroxipiperidín-1-il)propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-{4-[(7-{3-[[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxi-etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)-piperidín-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-(3-[4-(2-hidroxietil)-piperazín-1-il]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-(3-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[isobutil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 25 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(isopropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 2-{4-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 40 2-{4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 45 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 50 2-{4-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il}etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hidroxietyl)-piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[(7-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{[1-(hidroximetil)-ciclopentil]amino}etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(3-hidroxiopropil)-piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

20 2-{4-[(7-{2-[ciclohexil(2-hidroxietyl)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxietyl)(propil)-amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

30 2-{4-[(7-{2-[ciclobutil(2-hidroxietyl)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxietyl)-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

45 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

50 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-fluoro-7-{3-[(2-hidroxietyl)-(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-fluoro-7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

60 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-{[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

65 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il)etoxi]quinazolin-4-il)amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

ES 2 301 981 T3

2-(4-{[6,7-bis(2-metoxi-etoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

5 benzoato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-((6-hidroxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(2-metoxi-etil)amino]propoxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

15 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

o una sal o éster de los mismos, o más particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Otro compuesto particular de fórmula (I) es uno o cualquiera de:

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

25 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2,2-dimetoxietoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

30 4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo;

2-(3-(acetilamino)-4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amin}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(quinazolin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-5-isopropoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

40 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(propil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(propil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(isobutil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

60 2-{4-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxi-etil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxi-etil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[(2-cianoetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[(3-hidroxi)propil]amino)-propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil]-(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(3-hidroxi)propil]-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-(propilamino)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-piperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-(3-[glicolil(propil)amino]-propoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-(4-glicolilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[*trans*-2-(hidroximetil)-ciclohexil]amino]propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(1 α ,5 α ,6 α -6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[2*R*]-2-hidroxi)propil]amino]propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[1*S*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2,3-dihidroxi)propil]-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-[[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]amino]propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

60 2-[4-((7-{3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-[4-((7-{3-(alilamino)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{[1-(hidroximetil)-2-metilpropil] amino}propoxi)quinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{[(5-metilisoxazol-3-il)metil] amino}propoxi)quinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propoxi]quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi)quinazolin-4-il] amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-hidroxi)propoxi]quinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 15 2-(4-{[7-(3-aminopropoxi)quinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[(7-{3-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil) amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 2-4-[(7-{2-[ciclohexil(2-hidroxi)etil] amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 25 2-[4-({7-[2-(ciclopropilamino)etoxi]quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-[4-({7-[2-(ciclobutilamino)etoxi]quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)etoxi]quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 35 2-[4-({7-[2-(ciclopentilamino)etoxi]quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi)etil]-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il) amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 40 2-4-[(7-{2-[ciclopentil(2-hidroxi)etil] amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 45 2-4-[(7-{2-[ciclopropil(2-hidroxi)etil] amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 50 2-4-[(7-{2-[ciclobutil(2-hidroxi)etil] amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-4-[(7-{2-[ciclopentil(3-hidroxi)propil] amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 55 2-4-[(7-{2-[ciclopentil(glicol)oil] amino]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxietyl)amino]-etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{[*trans*-2-(hidroximetil)-ciclohexil]amino}etoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-(3-[(2-hidroxietyl)amino]-propoxi)quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[(7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

20 178-*N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(glicoloilamino)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

45 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(propil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-(4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

50 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

55 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

60 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

65 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)-(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((7-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 5 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-1-(2-hidroxietyl)-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 10 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[[1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-3-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((7-[(1-glicoloilpirrolidin-3-il)metoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxi-etil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- N*-(2-Fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 25 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-fluorofenil)acetamida;
- 30 2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-fenilacetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-fenilacetamida;
- 35 *N*-(2,6-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)-piperazin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-([5-isopropoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[7-{3-[(2-hidroxietyl)-amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((7-[[3-(4-glicoloilpiperazin-1-il)propoxi]-5-isopropoxiquinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((7-metoxi-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-glicololpirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietil)-pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

15 2-{3-(acetilamino)-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo;

20 ácido 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

o una sal o éster de los mismos, o más particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

En otro aspecto, un compuesto particular de fórmula (IA) es uno cualquiera de:

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

30

dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

35 dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo;

40 dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxi-etil)amino]etilo;

45

dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

50

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

55 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

60

dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo;

dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo;

65

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-(2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxi-etil)amino]etilo;

ES 2 301 981 T3

- dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]-etilo;
- 5 dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;
- 10 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;
- dihidrogenofosfato de 3-{[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo;
- 15 dihidrogenofosfato de 3-{[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo;
- dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;
- 20 dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etilo;
- 25 dihidrogenofosfato de 3-{[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}propilo;
- dihidrogenofosfato de 2-{[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;
- 30 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxi-etil)amino]etilo;
- dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]-propilo;
- 35 dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]-propilo;
- 40 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]-2-oxoetilo;
- dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}-2-oxoetilo;
- 45 dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-fluoroquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;
- dihidrogenofosfato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo;
- 50 dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;
- 55 dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-{[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;
- 60 dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;
- dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo;
- 65 dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo;

ES 2 301 981 T3

dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etil];

5 dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-2-oxo-piperazin-1-il}etil];

dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etil];

10 o una sal o éster de los mismos, o más particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto adicional particular de fórmula (IA) es uno cualquiera de:

15 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etil];

dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

20 dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

25 dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil];

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

30 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxi-etil)amino]etil];

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

35 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxi-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etil];

dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil];

40 dihidrogenofosfato de 2-(ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil];

45 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxi-etil)amino]etil];

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-fluoroquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

50 dihidrogenofosfato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo;

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo;

55 dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo;

60 dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etil];

o una sal o éster de los mismos, o más particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro compuesto particular de fórmula (IA) es uno cualquiera de:

65 dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

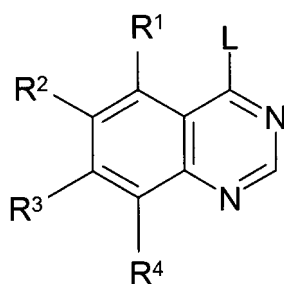
ES 2 301 981 T3

En otro aspecto, un compuesto de la invención es *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida o *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida, o una sal o éster de los mismos, en el que los compuestos se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos aquí.

En un aspecto adicional, un compuesto de la invención es dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-amino]etilo o dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-etilo, o una sal o éster de los mismos, en el que los compuestos se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos aquí.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos que son estables en suero de ratón, de rata, o humano; preferiblemente, aquellos que son estables en suero humano.

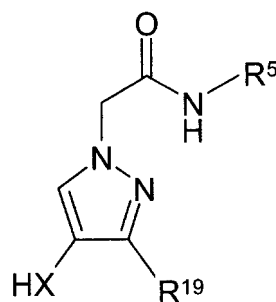
La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster del mismo, procedimiento el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que L es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, SMe, etc.

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

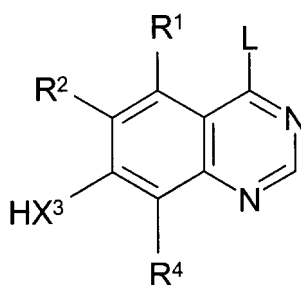
en presencia de ácido clorhídrico en dioxano en una atmósfera inerte, y después, si es necesario:

- convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y/o
- eliminar cualquiera de los grupos protectores; y/o
- formar una sal o éster del mismo.

La reacción se efectúa de forma adecuada en un disolvente orgánico, tal como dimetilacetamida o isopropanol, a temperaturas elevadas desde 80°C hasta 120°C, durante 30 minutos hasta 2 horas.

ES 2 301 981 T3

El procedimiento puede comprender además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) cuando R^3 es $-X^3R^{13}$, procedimiento el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

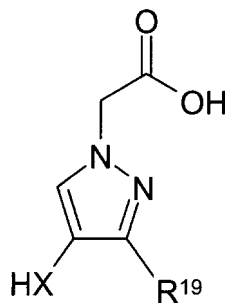


20 con un compuesto de fórmula (V)

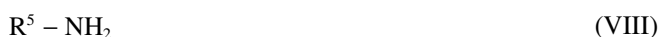


25 en la que L^1 es un grupo saliente apropiado, tal como cloro, o L^1 es $-OH$, que está activado adecuadamente por un reactivo tal como PPh_3 . Los compuestos de fórmula (IV) y fórmula (V) son conocidos en la técnica, o se pueden derivar de otros compuestos conocidos en la técnica, mediante métodos convencionales que serían manifiestos a partir de la bibliografía. Existe un procedimiento análogo para la preparación de un compuesto de fórmula (II) cuando R^1 es $-X^1R^{11}$ y/o R^2 es $-X^2R^{12}$ y/o R^4 es $-X^4R^{14}$.

30 El procedimiento puede comprender además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), procedimiento el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



50 con un compuesto de fórmula (VII)



55 La reacción se efectúa adecuadamente en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (THF) o diclorometano (DCM), a temperaturas desde $0^\circ C$ hasta $25^\circ C$, en presencia de una base, tal como piridina, en una atmósfera inerte, durante 1 a 3 horas.

60 Se proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IA), o una sal o éster del mismo, procedimiento el cual comprende fosforilar un compuesto adecuado de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) y tetrazol con fosforamidito de di-terc-butilo y dietilo en un disolvente orgánico apropiado, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, en una atmósfera inerte, seguido (después de 1 a 5 horas) de la adición de peróxido de hidrógeno y metabisulfito de sodio. La desprotección del grupo fosfato produce entonces un compuesto de fórmula (IA). La desprotección se efectúa adecuadamente con ácido clorhídrico en dioxano o diclorometano (DCM), a temperatura ambiente durante 6 a 30 horas.

Las condiciones adecuadas de la reacción se ilustran aquí.

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes del anillo, en los compuestos de la presente invención, se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándares, o se pueden generar mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales, ya sea antes o inmediatamente después de los procedimientos mencionados anteriormente, y como tales se incluyen en el aspecto del procedimiento de la invención. Tales modificaciones y reacciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, la reducción de sustituyentes, la alquilación de sustituyentes y la oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro hasta un grupo amino, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel, o mediante tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico, con calefacción; la oxidación de alquiltio a alquilsulfinito o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibles en los compuestos. Los casos en los que es necesaria la protección, o deseable, y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Se pueden usar grupos protectores convencionales según la práctica estándar (para una ilustración véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). De este modo, si los agentes reaccionantes incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético; y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio. Como alternativa, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base, tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente en la síntesis, usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, como se define aquí, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, como se define aquí, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, tabletas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles, o suspensiones o disoluciones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una disolución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, o como un supositorio para dosificación rectal).

ES 2 301 981 T3

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

5 Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes
granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón;
agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-
10 hidroxibenzoato de etilo o de propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos
pueden estar recubiertas o no recubiertas, ya sea para modificar su desintegración y la absorción subsiguiente del
ingrediente activo en el tubo digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, usando en cualquiera de los casos
agentes de revestimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras, en las que el ingrediente
activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como
cápsulas de gelatina blandas, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de
cacahuete, parafina líquida, aceite de haba de soja, aceite de coco, o preferiblemente aceite de oliva, o cualquier otro
vehículo aceptable.

20 Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino, junto con uno o
más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, algina-
to sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como
lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polio-
xietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo
25 heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos
grasos con un hexitol, tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de eti-
leno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de
óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos con un hexitol, tales como monooleato de polioxi-
etilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos con
30 anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden con-
tener uno o más agentes conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo), antioxidantes (tales como
ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o
aspartamo).

35 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como
aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco), o en un aceite mineral (tal como parafina
líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura
o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes se
pueden añadir para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar
40 mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables o liofilizados, adecuados para la preparación de una suspensión o disolución
acuosa mediante adición de agua, generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o
humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes
45 de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes
excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua.
La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal
50 como por ejemplo parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pue-
den ser, por ejemplo, gomas de origen natural tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen
natural tales como haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos con anhídridos de
hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán), y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con
óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes
55 edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerina, propilenglicol, sorbi-
tol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, un conservante, un aromatizante y/o un
60 colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa estéril inyec-
table, disoluciones, emulsiones o sistemas particulares, los cuales se pueden formular según procedimientos conocidos
usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han menciona-
do anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril
65 en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo una disolución en polietilenglicol.

Las formulaciones de supositorios se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irri-
tante adecuado, el cual es sólido a temperaturas normales, pero es líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se

ES 2 301 981 T3

fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

5 Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, se pueden obtener generalmente formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

10 Las composiciones para la administración mediante insuflamiento pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro medio de, por ejemplo, 30 μm o mucho menos, preferiblemente 5 μm o menos, y más preferiblemente entre 5 μm y 1 μm , comprendiendo el propio polvo el ingrediente activo solo o diluido con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, tal como lactosa. El polvo para insuflamiento se retiene entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para uso con un dispositivo Turboinhaler, tal como se usa para el insuflamiento del agente conocido cromoglicato sódico.

15 Las composiciones para la administración mediante inhalación pueden estar en forma de un aerosol a presión convencional, montado para administrar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como gotitas líquidas. Se pueden usar propelentes convencionales de aerosoles, tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos, y el dispositivo de aerosol se monta convenientemente para administrar una cantidad medida de ingrediente activo.

20 Para una información adicional sobre la formulación, refiérase el lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

25 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en terapia. Además, se proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en terapia.

30 Se proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso como un medicamento, y también se proporciona además un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso como un medicamento.

35 Adicionalmente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, mediante terapia. También se proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, mediante terapia.

40 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasas. También se proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasas. En particular, se prevé que puede ser beneficiosa la inhibición de Aurora-A quinasa y/o Aurora-B quinasa.

45 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativa tales como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma. También se proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativa tales como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma.

50 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasas. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasas. En particular, se prevé que puede ser beneficiosa la inhibición de Aurora-A quinasa y/o Aurora-B quinasa.

60 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativa tales como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativa tales como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma.

65 Según aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en un método para tratar a un ser humano que sufre una enfermedad en la que es beneficiosa

la inhibición de una o más Aurora quininas, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. Se proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en un método para tratar un ser humano que sufre una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quininas, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. En particular, se prevé que puede ser beneficiosa la inhibición de Aurora-A quinasa y/o Aurora-B quinasa.

Se proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar a un ser humano que sufre una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. También se proporciona un compuesto de fórmula (IA) para uso en un método para tratar a un ser humano que sufre una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

También se proporciona un método para tratar a un ser humano que sufre una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quininas, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. Se proporciona además un método para tratar a un ser humano que sufre una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quininas, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. En particular, se prevé que puede ser beneficiosa la inhibición de Aurora-A quinasa y/o Aurora-B quinasa.

Adicionalmente, se proporciona un método para tratar a un ser humano que sufre una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. Otro aspecto proporciona un método para tratar a un ser humano que sufre una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia o linfoma, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado, el trastorno indicado y la edad y el sexo del animal o paciente. De este modo, el tamaño de la dosis se calcularía según principios bien conocidos en medicina.

Al usar un compuesto de fórmula (I) o fórmula (IA) con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de forma que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 50 mg/kg, dada si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más pequeñas cuando se emplee una vía parenteral. De este modo, por ejemplo, para la administración intravenosa, generalmente se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración mediante inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal.

El tratamiento definido aquí se puede aplicar como una terapia única, o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiaurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), reguladores a la baja del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

ES 2 301 981 T3

- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasas, inhibidores de tirosina quinasas e inhibidores de serina/treonina quinasas, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de tirosina quinasas de la familia de EGFR, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor del crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO97/22596, WO97/30035, WO97/32856 y WO98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha v\beta 3$ de integrina, y angiostatina);
- (vi) agentes que dañan la vasculatura, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/9222, WO02/04434 y WO02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que van dirigidas contra las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia de profármaco y enzima dirigida por genes), tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- (ix) enfoques inmunoterapéuticos, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan estirpes celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Además, se puede usar un compuesto de la invención en combinación con uno o más inhibidores del ciclo celular. En particular, con inhibidores del ciclo celular que inhiben bub1, bubR1 o CDK.

Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito aquí anteriormente, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aceptado.

Además de su uso en medicina terapéutica, un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster del mismo, o un compuesto de fórmula (IA) o una sal o éster del mismo, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación en busca de nuevos agentes terapéuticos.

En las otras características anteriores, de composición farmacéutica, de procedimiento, del método, de uso y de fabricación del medicamento, también se aplican las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos en este documento.

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de serina-treonina quinasas de las Aurora quinasas, en particular Aurora-A y/o Aurora-B, y de este modo inhiben la proliferación celular y el ciclo celular. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos expuestos a continuación.

(a) *Ensayo de inhibición de Aurora-A quinasa in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de serina-treonina quinasas. El ADN que codifica Aurora-A se puede obtener mediante síntesis génica total, o mediante clonación. Este ADN se puede expresar entonces en un sistema de expresión adecuado, para obtener un polipéptido con actividad de serina-

treonina quinasa. En el caso de Aurora-A, la secuencia codificante se aisló de ADNc mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), y se clonó en los sitios de las endonucleasas de restricción BamHI y NotI del vector de expresión de baculovirus pFastBac HTc (Gibco BRL/Life technologies). El cebador de PCR de 5' contenía una secuencia de reconocimiento para la endonucleasa de restricción BamHI en 5' con respecto a la secuencia codificante de Aurora-A. Esto permitió la inserción del gen de Aurora-A en el marco con los 6 restos de histidina, una región espaciadora y el sitio de escisión de proteasa rTEV codificada por el vector pFastBac HTc. El cebador de PCR de 3' substituyó al codón de parada de Aurora-A con secuencia codificante adicional seguido de un codón de parada y una secuencia de reconocimiento para la endonucleasa de restricción NotI. Esta secuencia codificante adicional (5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') codificó la secuencia polipeptídica YPYDVPDYAS. Esta secuencia, derivada de la proteína de hemaglutinina del virus de la gripe, se usa frecuentemente como una secuencia de epítipo de etiqueta que se puede identificar usando anticuerpos monoclonales específicos. Por lo tanto, el vector pFastBac recombinante codificó una proteína de Aurora-A etiquetada N-terminalmente con 6 his y etiquetada C-terminalmente con un epítipo de hemaglutinina del virus de la gripe. Los detalles de los métodos para el ensamblaje de moléculas de ADN recombinante se pueden encontrar en textos estándares, por ejemplo Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, y Ausubel *et al.*, 1999, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons Inc.

La producción de virus recombinante se puede realizar siguiendo el protocolo del fabricante de GibcoBRL. De forma resumida, el vector pFastBac-1 que porta el gen de Aurora-A se transformó en células DH10Bac de *E. coli* que contienen el genoma de baculovirus (ADN bacmid) y, vía un suceso de transposición en las células, se transpuso directamente en el ADN bacmid una región del vector pFastBac que contiene el gen de resistencia a gentamicina y el gen de Aurora-A que incluye el promotor de polihedrina de baculovirus. Mediante selección en gentamicina, canamicina, tetraciclina y X-gal, las colonias blancas resultantes deberían contener ADN bacmid recombinante que codifica Aurora-A. El ADN bacmid se extrajo de un cultivo a pequeña escala de varias colonias blancas BH10Bac, y se transfectó en células de Sf21 de *Spodoptera frugiperda* que se hicieron crecer en medio TC100 (GibcoBRL) que contiene 10% de suero, usando un reactivo CellFECTIN (GibcoBRL) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las partículas víricas se cosecharon mediante recolección del medio del cultivo celular 72 horas después de la transfección. Se usaron 0,5 ml de medio para infectar 100 ml de cultivo en suspensión de Sf21 que contienen 1×10^7 células/ml. El medio de cultivo celular se cosechó 48 h después de la infección, y el título de virus se determinó usando un procedimiento de ensayo de placa estándar. Los lotes de virus se usaron para infectar células de Sf9 y "High 5", a una multiplicidad de infección (MOI) de 3, para averiguar la expresión de la proteína de Aurora-A recombinante.

Para la expresión a gran escala de la actividad de Aurora-A quinasa, se hicieron crecer células de insecto Sf21 a 28°C en medio TC100 suplementado con 10% de suero fetal de ternera (Viralex) y 0,2% de F68 Pluronic (Sigma) en una plataforma giratoria Wheaton a 3 r.p.m. Cuando la densidad celular alcanzó $1,2 \times 10^6$ células ml^{-1} , se infectaron con virus recombinante de Aurora-A purificado en placa, a una multiplicidad de infección de 1, y se cosecharon 48 horas más tarde. Todas las etapas de purificación subsiguientes se realizaron a 4°C. Los peletes de células de insectos congelados que contienen un total de $2,0 \times 10^8$ células se descongelaron y se diluyeron con tampón de lisis (25 mM de HEPES (N-[2-hidroxiethyl]piperazin-N'-[ácido 2-etanosulfónico]) pH 7,4 a 4°C, 100 mM de KCl, 25 mM de NaF, 1 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), 2 mM de 2-mercaptoetanol, 2 mM de imidazol, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de aprotinina, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de pepstatina, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de leupeptina), usando 1,0 ml por 3×10^7 células. La lisis se logró usando un homogeneizador Dounce, tras lo cual el lisado se centrifugó a 41.000 g durante 35 minutos. Se bombeó un sobrenadante aspirado sobre una columna de cromatografía de 5 mm de diámetro que contiene 500 μl de agarosa con Ni NTA (ácido nitrilotriacético) (Qiagen, producto n° 30250), que se había equilibrado en tampón de lisis. Se alcanzó un nivel de referencia de absorbancia de UV para el eluyente tras lavar la columna con 12 ml de tampón de lisis seguido de 7 ml de tampón de lavado (25 mM de HEPES pH 7,4 a 4°C, 100 mM de KCl, 20 mM de imidazol, 2 mM de 2-mercaptoetanol). La proteína de Aurora-A unida se eluyó de la columna usando tampón de elución (25 mM de HEPES pH 7,4 a 4°C, 100 mM de KCl, 400 mM de imidazol, 2 mM de 2-mercaptoetanol). Se recogió una fracción de elución (2,5 ml) que corresponde al pico en la absorbancia de UV. La fracción de elución, que contiene la Aurora-A quinasa activa, se dializó exhaustivamente frente a tampón de diálisis (25 mM de HEPES pH 7,4 a 4°C, 45% de glicerina (v/v), 100 mM de KCl, 0,25% de Nonidet P40 (v/v), 1 mM de ditiotreititol).

Cada nuevo lote de enzima de Aurora-A se tituló en el ensayo mediante dilución con diluyente de enzima (25 mM de Tris-HCl pH 7,5, 12,5 mM de KCl, 0,6 mM de DTT). Para un lote típico, la enzima madre se diluyó 1 en 666 con diluyente de enzima, y para cada pocillo de ensayo se usaron 20 μl de enzima diluida. Los compuestos de ensayo (a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO)) se diluyeron con agua, y se transfirieron 10 μl de compuesto diluido a los pocillos en las placas de ensayo. Los pocillos de control "total" y "testigo" contenían 2,5% de DMSO en lugar de compuesto. Se añadieron a todos los pocillos veinte microlitros de enzima recientemente diluida, excepto para los pocillos "testigo". A los pocillos "testigo" se añadieron veinte microlitros de diluyente de enzima. Después se añadieron veinte microlitros de mezcla de reacción (25 mM de Tris-HCl, 78,4 mM de KCl, 2,5 mM de NaF, 0,6 mM de ditiotreititol, 6,25 mM de MnCl_2 , 6,25 mM de ATP, 7,5 μM de sustrato peptídico [biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL]) que contiene 0,2 μCi de $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (Amersham Pharmacia, actividad específica ≥ 2500 Ci/mmol), a todos los pocillos de ensayo, para comenzar la reacción. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Para detener la reacción, se añadieron a todos los pocillos 100 μl de ácido ortofosfórico al 20% v/v. El sustrato peptídico se capturó en un filtro P30 de nitrocelulosa cargada positivamente (Whatman), usando una cosechadora de placa de 96 pocillos (TomTek), y después se ensayó para determinar la incorporación de ^{33}P con un contador de placas Beta. Los valores de los controles "testigo" (sin enzima) y "total" (sin compuesto) se usaron para determinar el intervalo de dilución del compuesto de ensayo que daba una inhibición del 50% de la actividad enzimática. En este ensayo, los compuestos de

ES 2 301 981 T3

la invención dieron generalmente una inhibición del 50% de la actividad enzimática a concentraciones de 1 nM hasta 1000 nM, y en particular el compuesto 27 en la Tabla 2 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 34 nM, el compuesto 60 en la Tabla 3 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 10 nM, y el compuesto 187 en la Tabla 5 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 0,5 μ M.

(b) *Ensayo de inhibición de Aurora-B quinasa in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de serina-treonina quinasa. El ADN que codifica Aurora-B se puede obtener mediante síntesis génica total, o mediante clonación. Este ADN se puede expresar entonces en un sistema de expresión adecuado para obtener un polipéptido con actividad de serina-treonina quinasa. En el caso de Aurora-B, la secuencia codificante se aisló de ADNc mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), y se clonó en el sistema pFastBac de manera similar a la descrita anteriormente para Aurora-A (es decir, para dirigir la expresión de una proteína de Aurora-B etiquetada con 6 histidinas).

Para la expresión a gran escala de la actividad de Aurora-B quinasa, se hicieron crecer células de insecto Sf21 a 28°C en medio TC100 suplementado con 10% de suero fetal de ternera (Viralex) y 0,2% de F68 Pluronic (Sigma) en una plataforma giratoria Wheaton a 3 r.p.m. Cuando la densidad celular alcanzó $1,2 \times 10^6$ células ml^{-1} , se infectaron con virus recombinante de Aurora-B purificado en placa, a una multiplicidad de infección de 1, y se cosecharon 48 horas más tarde. Todas las etapas de purificación subsiguientes se realizaron a 4°C. Los peletes de células de insectos congelados que contienen un total de $2,0 \times 10^8$ células se descongelaron y se diluyeron con tampón de lisis (50 mM de HEPES (N-[2-hidroxiethyl]piperazin-N'-[ácido 2-etanosulfónico]) pH 7,5 a 4°C, 1 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), 1 mM de ditioneitol, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de aprotinina, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de pepstatina, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de leupeptina), usando 1,0 ml por 2×10^7 células. La lisis se logró usando un homogeneizador de ultrasonidos, tras lo cual el lisado se centrifugó a 41.000 g durante 35 minutos. Se bombeó un sobrenadante aspirado sobre una columna de cromatografía de 5 mm de diámetro que contiene 1,0 ml de CM Sepharosa Fast Flow (Amersham Pharmacia Biotech), que se había equilibrado en tampón de lisis. Se alcanzó un nivel de referencia de absorbancia de UV para el eluyente tras lavar la columna con 12 ml de tampón de lisis seguido de 7 ml de tampón de lavado (50 mM de HEPES pH 7,4 a 4°C, 1 mM de ditioneitol). La proteína de Aurora-B unida se eluyó de la columna usando un gradiente de tampón de elución (50 mM de HEPES pH 7,4 a 4°C, 0,6 M de NaCl, 1 mM de ditioneitol, desde 0% de tampón de elución hasta 100% de tampón de elución, durante 15 minutos a un caudal de 0,5 ml/min .). Se recogieron fracciones de elución (1,0 ml) que corresponden al pico en la absorbancia de UV. Las fracciones de elución se dializaron exhaustivamente frente a tampón de diálisis (25 mM de HEPES pH 7,4 a 4°C, 45% de glicerina (v/v), 100 mM de KCl, 0,05% (v/v) de IGEPAL CA630 (Sigma Aldrich), 1 mM de ditioneitol). Las fracciones dializadas se evaluaron para determinar la actividad de Aurora-B quinasa.

Cada nuevo lote de enzima de Aurora-B se tituló en el ensayo mediante dilución con diluyente de enzima (25 mM de Tris-HCl pH 7,5, 12,5 mM de KCl, 0,6 mM de DTT). Para un lote típico, la enzima madre se diluyó 1 en 40 con diluyente de enzima, y para cada pocillo de ensayo se usaron 20 μl de enzima diluida. Los compuestos de ensayo (a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO)) se diluyeron con agua, y se transfirieron 10 μl de compuesto diluido a los pocillos en las placas de ensayo. Los pocillos de control "total" y "testigo" contenían 2,5% de DMSO en lugar de compuesto. Se añadieron a todos los pocillos veinte microlitros de enzima recientemente diluida, excepto para los pocillos "testigo". A los pocillos "testigo" se añadieron veinte microlitros de diluyente de enzima. Después se añadieron veinte microlitros de mezcla de reacción (25 mM de Tris-HCl, 78,4 mM de KCl, 2,5 mM de NaF, 0,6 mM de ditioneitol, 6,25 mM de MnCl_2 , 37,5 mM de ATP, 25 μM de sustrato peptídico [biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL] que contiene 0,2 μCi de [^{33}P]ATP (Amersham Pharmacia, actividad específica ≥ 2500 Ci/mmol), a todos los pocillos de ensayo, para comenzar la reacción. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Para detener la reacción, se añadieron a todos los pocillos 100 μl de ácido ortofosfórico al 20% v/v. El sustrato peptídico se capturó en un filtro P30 de nitrocelulosa cargada positivamente (Whatman), usando una cosechadora de placa de 96 pocillos (TomTek), y después se ensayó para determinar la incorporación de ^{33}P con un contador de placas Beta. Los valores de los controles "testigo" (sin enzima) y "total" (sin compuesto) se usaron para determinar el intervalo de dilución del compuesto de ensayo que daba una inhibición del 50% de la actividad enzimática. En este ensayo, los compuestos de la invención dieron generalmente una inhibición del 50% de la actividad enzimática a concentraciones de 1 nM hasta 1000 nM, y en particular el compuesto 27 en la Tabla 2 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 5 nM, el compuesto 60 en la Tabla 3 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 8 nM, y el compuesto 187 en la Tabla 5 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 9 nM.

(c) *Ensayo de proliferación celular in vitro*

Este y otros ensayos se pueden usar para determinar la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir el crecimiento de estirpes de células de mamífero adherentes, por ejemplo la estirpe celular tumoral humana SW620 (ATCC CCL-227). Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la incorporación del análogo de timidina, 5'-bromo-2'-desoxi-uridina (BrdU) en ADN celular. Se sembraron típicamente SW620 u otras células adherentes a 1×10^5 células por pocillo en medio L-15 (GIBCO) más 5% de suero fetal de ternera, 1% de L-glutamina (100 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$) en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejidos en los 96 pocillos (Costar), y

ES 2 301 981 T3

se dejaron adherir toda la noche. Al siguiente día, las células se dosificaron con un compuesto (diluido a partir de una disolución madre de 10 mM en DMSO usando L-15 (con 5% de FCS, 1% de L-glutamina). En cada placa se incluyeron pocillos de control no tratados y pocillos que contienen un compuesto conocido que se sabe que dan una inhibición del 100% de la incorporación de BrdU. Después de 48 horas en presencia/ausencia de compuesto de ensayo, se determinó la capacidad de las células para incorporar BrdU durante un período de marcado de 2 horas, usando un kit de ELISA de BrdU de proliferación celular de Boehringer (Roche) (catálogo n° 1647229) según las directrices del fabricante. De forma resumida, se añadieron 15 μ l de reactivo de marcaje de BrdU (diluido 1:100 en medio L-15, 5% de FCS, 1% de L-glutamina) a cada pocillo, y la placa se devolvió a una incubadora humidificada (+5% de CO₂) a 37°C, durante 2 horas. Después de las 2 horas, el reactivo de marcaje se eliminó decantándolo y colocando el contenido de la placa sobre una toallita de papel. Se añadió disolución FixDenat (50 μ l por pocillo), y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos con agitación. La disolución de FixDenat se eliminó mediante decantación y colocando el contenido de la placa invertida sobre una toallita de papel. La placa se lavó entonces una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS), y se añadieron 100 μ l/pocillo de disolución de anticuerpo anti-BrdU-POD (diluida 1:100 en tampón de dilución de anticuerpo). La placa se incubó entonces a temperatura ambiente con agitación durante 90 minutos. El anticuerpo anti-BrdU-POD no unido se eliminó por decantación y lavando la placa 4 veces con PBS antes de secarla. Se añadió disolución de sustrato de TMB (100 μ l/pocillo), y se incubó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente con agitación, hasta que apareció un cambio de color. Después se determinó la densidad óptica de los pocillos a una longitud de onda de 690 nm, usando un lector de placas Titertek Multiscan. Los valores procedentes del compuesto tratado, no tratado y de los controles de una inhibición del 100% se usaron para determinar el intervalo de dilución de un compuesto de ensayo que dio una inhibición del 50% de la incorporación de BrdU. Los compuestos de la invención son generalmente activos a 1 nM hasta 100 μ M en este ensayo, y en particular el compuesto 27 en la Tabla 2 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 10 nM, el compuesto 60 en la Tabla 3 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 1 nM, y el compuesto 187 en la Tabla 5 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 1 nM.

(d) *Ensayo de análisis del ciclo celular in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para detener las células en las fases específicas del ciclo celular. Se podían haber usado en este ensayo muchas estirpes celulares de mamíferos diferentes, y como ejemplo se incluyeron aquí células SW620. Las células SW620 se sembraron a 7×10^5 células por matraz T25 (Costar) en 5 ml de L-15 (5% de FCS, 1% de L-glutamina). Los matraces se incubaron entonces toda la noche en una incubadora humidificada a 37°C con 5% de CO₂. Al día siguiente, se añadieron al matraz 5 μ l de L-15 (5% de FCS, 1% de L-glutamina) que contiene la concentración apropiada de compuesto de ensayo solubilizado en DMSO. También se incluyeron tratamientos de control sin compuesto (0,5% de DMSO). Las células se incubaron entonces durante un tiempo definido (24 horas) con compuesto. Después de este tiempo, los medios se aspiraron de las células y se lavaron con 5 ml de PBSA estéril precalentada (37°C), después se despegaron del matraz mediante una breve incubación con tripsina, y se dejaron mediante resuspensión en 5 ml de 1% de seroalbúmina bovina (BSA, Sigma-Aldrich Co.) en PBSA estéril. Las muestras se centrifugaron entonces a 2200 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se aspiró para dejar 200 μ l de la disolución de PBS/BSA. El pelete se resuspendió en estos 200 μ l de disolución pipeteando 10 veces para crear una única suspensión celular. Se añadió lentamente a cada suspensión celular un ml de etanol al 80% enfriado con hielo, y las muestras se almacenaron a -20°C toda la noche o hasta que se necesitaron para la tinción. Las células se peletizaron mediante centrifugación, el etanol se separó por aspiración, y los peletes se resuspendieron en 200 μ l de PBS que contienen 100 μ g/ml de ARNasa (Sigma Aldrich) y 10 μ g/ml de yoduro de propidio (Sigma Aldrich). Las suspensiones celulares se incubaron a 37°C durante 30 min., se añadieron otros 200 μ l de PBS, y las muestras se almacenaron en la oscuridad a 4°C toda la noche.

Cada muestra se inyectó entonces 10 veces usando una aguja de calibre 21. Las muestras se transfirieron entonces a tubos de LPS, y el contenido de ADN por célula se analizó mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) usando un citómetro de flujo FACScan (Becton Dickinson). Típicamente, se contaron 30.000 sucesos y se registraron usando el programa de ordenador CellQuest v1.1 (Verity Software). La distribución del ciclo celular de la población se calculó usando el programa de ordenador Modfit (Verity Software) y se expresó como un porcentaje de células con contenido de 2N (G0/G1), 2N-4N (fase S) y con contenido de ADN 4N (G2/M).

Los compuestos de la invención son generalmente activos en este ensayo a 1 nM hasta 10 μ M, y en particular el compuesto 27 en la Tabla 2 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 7 nM, el compuesto 60 en la Tabla 3 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 3 nM, y el compuesto 187 en la Tabla 5 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 21 nM.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes ejemplos no limitantes, en los que se pueden usar, cuando sea apropiado, técnicas estándares conocidas por el químico experto, y técnicas análogas a las descritas en estos Ejemplos, y en los que, excepto que se establezca de otro modo:

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria *a vacío*, y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales tales como agentes de secado, mediante filtración;

ES 2 301 981 T3

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, típicamente en el intervalo de 18-25°C y en aire, excepto que se establezca de otro modo, o excepto que la persona experta opere de otro modo, en una atmósfera de un gas inerte tal como argón;

5 (iii) la cromatografía en columna (mediante el procedimiento ultrarrápido) y la cromatografía de líquidos de presión media (MPLC) se realizaron en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385);

(iv) los rendimientos se dan con fines ilustrativos solamente, y no son necesariamente los máximos obtenibles;

10 (v) las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron generalmente mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente de protón) (RMN) y espectrales de masas; los valores de los desplazamientos químicos de la resonancia magnética protónica se midieron en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO d_6) (excepto que se establezca de otro modo) en la escala delta (ppm campo abajo de tetrametilsilano), usando uno de los siguientes cuatro instrumentos

15 - un espectrómetro Varian Gemini 2000 que funciona a una potencia de campo de 300 MHz

- un espectrómetro Bruker DPX300 que funciona a una potencia de campo de 300 MHz

20 - un espectrómetro JEOL EX 400 que funciona a una potencia de campo de 400 MHz

- un espectrómetro Bruker Avance 500 que funciona a una potencia de campo de 500 MHz.

25 Las multiplicidades de los picos se muestran según lo siguiente: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; q, cuartete; qu, quintete; m, multiplete; br s, singlete ancho.

(vi) La síntesis robótica se llevó a cabo usando un robot Zymate XP, con adiciones de disolución vía una estación de laboratorio Zymate Master, y se agitó vía un Stem RS5000 Reacto-Station a 25°C;

30 (vii) el tratamiento y purificación de las mezclas de reacción a partir de la síntesis robótica se llevó a cabo según lo siguiente: las evaporaciones se llevaron a cabo *a vacío* usando un Genevac HT 4; la cromatografía en columna se realizó usando un sistema de MPLC Anachem Sympur sobre sílice usando columnas de 27 mm de diámetro rellenas con sílice Merck (60 μ m, 25 g); las estructuras de los productos finales se confirmaron mediante LCMS en un sistema Waters 2890/ZMD Micromass usando lo siguiente, y se dan como tiempo de retención (RT) en minutos:

35

40	Columna:	Waters Symmetry C18 3,5 μ m 4,6x50 mm
	Disolvente A:	H ₂ O
45	Disolvente B:	CH ₃ CN
	Disolvente C:	MeOH + 5% de HCOOH
50	Caudal:	2,5 ml/min.
	Tiempo del experimento:	5 minutos con un gradiente de 4,5 minutos desde 0-100% 55 de disolvente C
	Longitud de onda:	254 nm, anchura de banda 10 60 nm
	Detector de masas:	ZMD Micromass
	Volumen de inyección:	0,005 ml

65

ES 2 301 981 T3

				difluorofenilo		
5	6	H	OMe	2-cloroetoxi	2,3-difluorofenilo	H
10	7	H	H	2,2-dimetoxi-etoxi	2,3-difluorofenilo	H
15	8	H	OMe	3-cloropropoxi	3-fluorofenilo	carboxamida
20	9	H	H	3-cloropropoxi	3-fluorofenilo	carboxilato de etilo
25	10	H	H	3-cloropropoxi	3-fluorofenilo	acetilamino
30	11	H	H	H	2,3-difluorofenilo	H
35	12	isopropoxi	H	3-cloropropoxi	2,3-difluorofenilo	H
40	13	OMe	H	3-cloropropoxi	2,3-difluorofenilo	H
	14	H	F	3-cloropropoxi	2,3-difluorofenilo	H
	15	H	F	3-cloropropoxi	3-fluorofenilo	H

TABLA 2

45		
50	Compuesto	R³
55	16	3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-
60		
65		

ES 2 301 981 T3

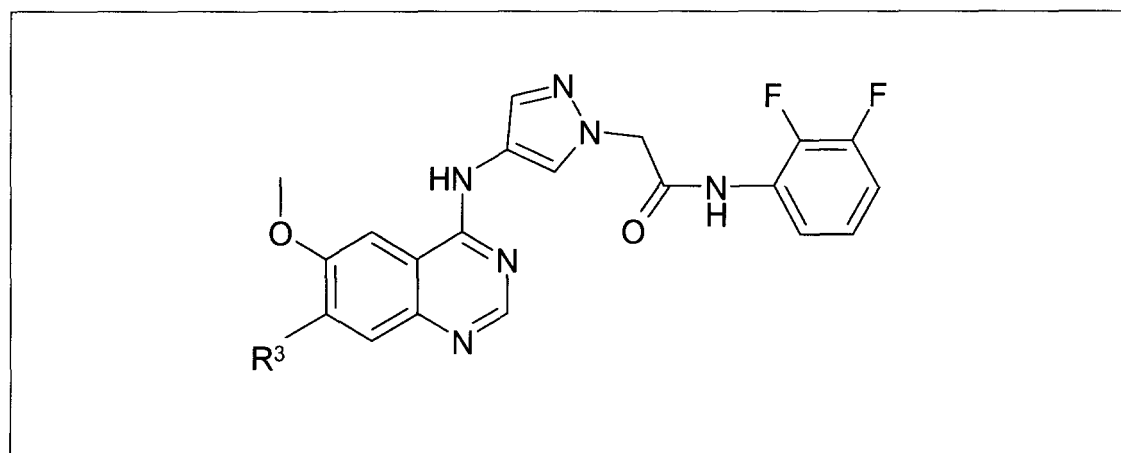
	il]propoxi
5	17 3-[(2-hidroxietyl) (isobutil) amino]propoxi
	18 3-[(2-hidroxietyl) (propil) amino]propoxi
	19 3-piperidin-1-ilpropoxi
10	20 3-pirrolidin-1-ilpropoxi
	21 3-(dietyl amino)propoxi
15	22 3-piperazin-1-ilpropoxi
	23 3-[(2-hidroxietyl) (metil) amino]propoxi
	24 3-(ciclopropil amino)propoxi
20	25 3-[[2-(dimetil amino) etil] (metil) amino]propoxi
	26 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi
25	27 3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi
	28 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi
30	29 3-[bis(2-hidroxietyl) amino]propoxi
	30 3-[etil (metil) amino]propoxi
35	31 3-[etil (2-hidroxietyl) amino]propoxi
	32 3-[[2-(dimetil amino) etil] (etil) amino]propoxi
40	33 3-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi
	34 3-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propoxi
	35 3-[(ciclopropilmetil) amino]propoxi
45	36 3-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi
	37 3-[metil (prop-2-in-1-il) amino]propoxi
50	38 3-[alil (metil) amino]propoxi
	39 3-[isobutil (metil) amino]propoxi
55	40 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi
	41 3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi
	42 3-[metil (propil) amino]propoxi
60	43 3-[(ciclopropilmetil) (propil) amino]propoxi
	44 3-[[2-(dietyl amino) etil] (metil) amino]propoxi

65

ES 2 301 981 T3

45	3-[[2-(dietilamino)etil] (etil) amino]propoxi
46	3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi
47	3-[(2-hidroxietil) (isopropil) amino]propoxi
48	3-[ciclopropil (2-hidroxietil) amino]propoxi
49	3-[(2-hidroxietil) (2-metoxietil) amino]propoxi
50	3-[ciclobutil (2-hidroxietil) amino]propoxi
51	3-[(ciclopropilinetil) (2-hidroxietil) amino]propoxi
52	3-[(ciclobutilmetil) (2-hidroxietil) amino]propoxi
53	3-[(2-hidroxietil) (prop-2-in-1-il) amino]propoxi
54	3-[alil (2-hidroxietil) amino]propoxi
55	3-[(2,2-dimetilpropil) (2-hidroxietil) amino]propoxi
56	3-[(2-hidroxietil) (3,3,3-trifluoropropil) amino]-propoxi
57	3-azetidin-1-ilpropoxi
58	Metoxi
59	Hidroxi

TABLA 3



ES 2 301 981 T3

Compuesto	R ³
60	3-[(2-hidroxietil) (isobutil) amino]propoxi
61	3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi
62	3-[(2-hidroxietil) (propil) amino]propoxi
63	3-(dimetilamino)propoxi
64	3-piperidin-1-ilpropoxi
65	3-pirrolidin-1-ilpropoxi
66	3-piperazin-1-ilpropoxi
67	3-[(2-hidroxietil) (metil) amino]propoxi
68	3-(ciclopropilamino)propoxi
69	3-[[2-(dimetilamino)etil] (metil) amino]propoxi
70	3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi
71	3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi
72	3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi
73	3-[bis(2-hidroxietil) amino]propoxi
74	3-[etil (metil) amino]propoxi
75	3-[etil (2-hidroxietil) amino]propoxi
76	3-[[2-(dimetilamino)etil] (etil) amino]propoxi
77	3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi
78	3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi
79	3-[(ciclopropilmetil) amino]propoxi
80	3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi
81	3-[metil (prop-2-in-1-il) amino]propoxi
82	3-[isobutil (metil) amino]propoxi
83	3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi
84	3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi
85	3-[metil (propil) amino]propoxi
86	3-[(ciclopropilmetil) (propil) amino]propoxi
87	3-[[2-(dietilamino)etil] (metil) amino]propoxi

ES 2 301 981 T3

5	88	3-[[2-(diethylamino)etil](etil)amino]propoxi
	89	3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi
	90	3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propoxi
10	91	3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi
	92	3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi
	93	3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propoxi
15	94	3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi
20	95	3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi
25	96	3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propoxi
	97	3-[alil(2-hidroxietil)amino]propoxi
30	98	3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]propoxi
35	99	3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi
	100	2-[(2R)-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi
40	101	2-[4-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]piperazin-1-il]etoxi
	102	2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi
45	103	2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]etoxi
	104	2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi
50	105	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi
	106	2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi
55	107	2-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino]etoxi
	108	2-[4-(3-hidroxi)propil]piperazin-1-il]etoxi
	109	2-[ciclohexil(2-hidroxietil)amino]etoxi
60	110	2-[(2-hidroxietil)(propil)amino]etoxi
	111	2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi
65	112	2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etoxi

ES 2 301 981 T3

113	2-[ciclobutil(2-hidroxietyl) amino]etoxi
114	2-[(2-hidroxietyl) (tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il) amino]etoxi
115	2-[(2 <i>S</i>)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi
116	2-[(2 <i>R</i>)-2-(2-hidroxietyl)piperidina-1-il]etoxi
117	2-[(2 <i>S</i>)-2-(2-hidroxietyl)piperidina-1-il]etoxi

TABLA 4

Compuesto	R³
118	3-[(2-hidroxietyl) (propil) amino]propoxi
119	3-[(2-hidroxietyl) (isobutil) amino]propoxi
120	3-[(2 <i>S</i>)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi
121	3-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi
122	3-[(2-hidroxietyl) (ciclopentil) amino]propoxi
123	3-[(2-hidroxietyl) (etil) amino]propoxi
124	3-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propoxi
125	3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi
126	3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil) amino]propoxi
127	3-[(2-cianoetyl) (2-hidroxietyl) amino]propoxi
128	3-morfolin-4-ilpropoxi
129	3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil) amino]propoxi
130	3-[(3-hidroxi-propil) amino]propoxi

ES 2 301 981 T3

131	3-[(3-hidroxipropil) (propil) amino]propoxi
132	3-[etil (3-hidroxipropil) amino]propoxi
133	3-[4-(2-hidroxi-etil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi
134	3-(propilamino)propoxi
135	3-piperazin-1-ilpropoxi
136	3-[glicoloil (propil) amino]propoxi
137	3-(4-glicoloilpiperazin-1-il)propoxi
138	3-{{trans-2-(hidroximetil)-ciclohexil} amino}propoxi
139	3-[(1 α , 5 α , 6 α)-6-(hidroximetil)-3-azabicciclo[3.1.0]-hex-3-il]propoxi
140	3-{{(2R)-2-hidroxipropil} amino}propoxi
141	3-{{(1S)-2-hidroxi-1-metiletíl} amino}propoxi
142	3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl) amino]propoxi
143	3-[(2,3-dihidroxipropil) amino]propoxi
144	3-{{2-(2-hidroxi-etoxi) etil} amino}propoxi
145	3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi
146	3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil) amino]propoxi
147	3-(alilamino)propoxi
148	3-{{1-(hidroximetil)-2-metilpropil} amino}propoxi
149	3-{{(5-metilisoxazol-3-il) metil} amino}propoxi
150	3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propoxi
151	3-[(3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi
152	3-hidroxipropoxi
153	3-aminopropoxi
154	3-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi

ES 2 301 981 T3

5	155	2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil) amino]etoxi
	156	2-[ciclohexil(2-hidroxietil) amino]etoxi
	157	2-(ciclopropilamino)etoxi
	158	2-(ciclobutilamino)etoxi
10	159	2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etoxi
	160	2-(ciclopentilamino)etoxi
15	161	2-[(2-hidroxietil) (tetrahidro-2H-piran-4-il) amino]etoxi
	162	2-[ciclopentil(2-hidroxietil) amino]etoxi
20	163	2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi
	164	2-[ciclopropil(2-hidroxietil) amino]etoxi
25	165	2-[ciclobutil(2-hidroxietil) amino]etoxi
	166	2-[ciclopentil(3-hidroxiopropil) amino]etoxi
	167	2-[ciclopentil(glicoloil) amino]etoxi
30	168	2-[(3S)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi
35	169	2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi
	170	2-[(2R)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi
40	171	2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi
	172	2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]etoxi
45	173	2-[(2-hidroxietil) amino]etoxi
	174	2-[[trans-2-(hidroximetil)ciclohexil] amino]etoxi
50	175	3-[(2-hidroxietil) amino]propoxi
	176	3-pirrolidin-1-ilpropoxi
55	177	metoxi
	178	3-[(2-hidroxietil) (tetrahidro-2H-piran-4-il) amino]propoxi
60	179	3-[(2R)-2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi
65		

ES 2 301 981 T3

180	3-[(2 <i>S</i>)-2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi
181	3-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi
182	3-[(3 <i>S</i>)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi
183	3-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi
184	3-[(3 <i>S</i>)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi
185	3-(glicoloilamino)propoxi

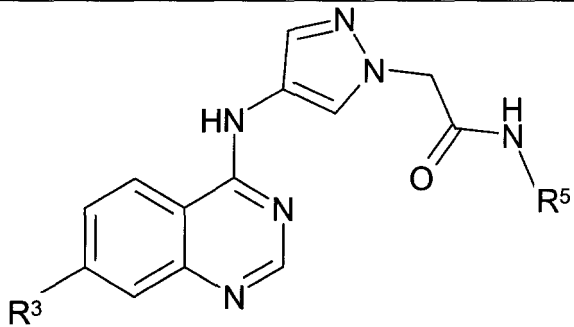
TABLA 5

Compuesto	R³
186	3-[(2-hidroxietyl) (propil) amino]propoxi
187	3-[(2-hidroxietyl) (etil) amino]propoxi
188	3-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi
189	3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi
190	3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil) amino]propoxi
191	3-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi
192	3-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propoxi
193	3-[(2-hidroxietyl) (tetrahidrofuran-3-il) amino]-propoxi
194	3-morfolin-4-ilpropoxi

ES 2 301 981 T3

195	(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi
196	[(2S)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metoxi
197	[(2S)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi
198	(pirrolidin-3-il)metoxi
199	[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metoxi
200	(1-glicoloilpirrolidin-3-il)metoxi
201	3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi
202	hidroxi

TABLA 6

		
Compues-	R³	R⁵
to		
203	3-[(2R)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi	2-fluorofenilo
204	3-[etil(2-hidroxietil)amino]-propoxi	2-fluorofenilo
205	3-[(2R)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi	fenilo
206	3-[etil(2-hidroxietil)amino]-propoxi	fenilo
207	3-[(2R)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi	2,6-difluorofenilo

ES 2 301 981 T3

TABLA 7

5

10

15

20

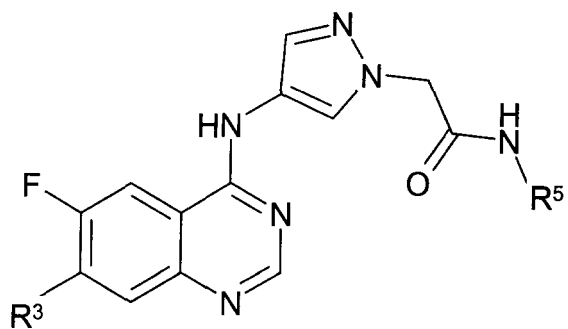
25

30

35

40

45



Compues- to	R ³	R ⁵
208	3-[etil (2-hidroxietyl) amino]- propoxi	3-fluorofenilo
209	3-[(ciclopropilmetil) (2- hidroxietyl) amino]propoxi	2,3- difluorofenilo
210	3-[(2-hidroxietyl) (propil)- amino]propoxi	2,3- difluorofenilo
211	3-[(2R)-2-(hidroximetil)- pirrolidin-1-il]propoxi	2,3- difluorofenilo
212	3-[ciclopentil (2- hidroxietyl)-amino]propoxi	2,3- difluorofenilo

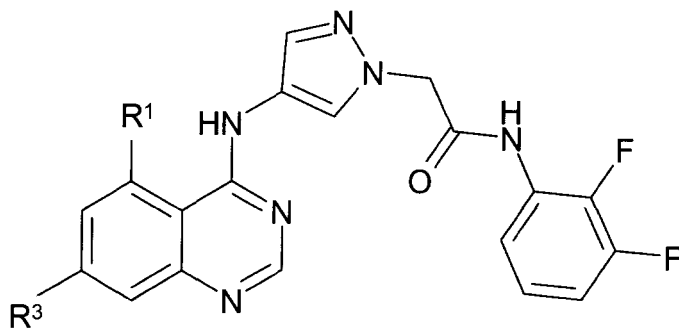
TABLA 8

50

55

60

65



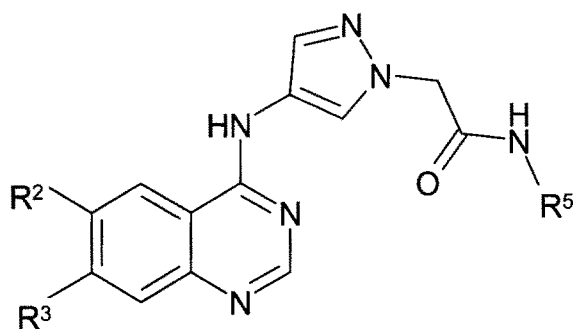
ES 2 301 981 T3

Com- pues to	R ¹	R ³
213	Isopropoxi	3-[bis(2-hidroxietyl)- amino]propoxi
214	Isopropoxi	3-[(2R)-2-(hidroximetil)- pirrolidin-1-il]propoxi
215	Isopropoxi	3-[4-(2-hidroxietyl)- piperazin-1-il]propoxi
216	Isopropoxi	3-piperazin-1-ilpropoxi
217	Isopropoxi	3-[(2S)-2- (hidroximetil)pirrolidin- 1-ilo
218	Isopropoxi	(2-hidroxietyl)- amino]propoxi
219	Isopropoxi	3-(4-glicoloilpiperazin- 1-il)propoxi
220	OMe	3-[(2R)-2-(hidroximetil)- pirrolidin-1-il]propoxi
221	OMe	OMe
222	OH	OMe
223	(2R)-pirrolidin-2- ilmetoxi	OMe
224	[(2R)-1-glicoloil- pirrolidin-2-il]metoxi	OMe
225	[(2R)-1-(N,N- dimetilglicil)pirrolidin- 2-il]metoxi	OMe
226	[(2R)-1-(2-hidroxi- etyl)pirrolidin-2-il]- metoxi	OMe

ES 2 301 981 T3

227	OMe	H
228	F	H

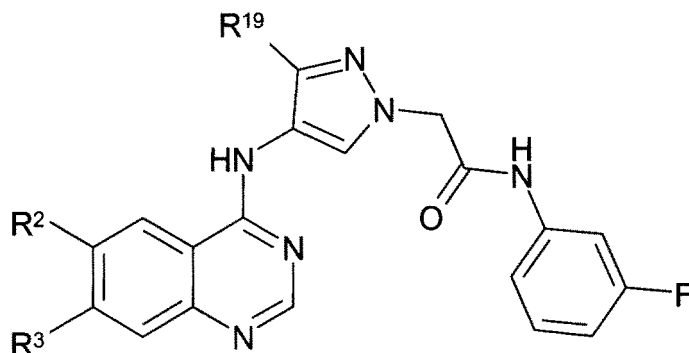
TABLA 9



Compues- to	R ²	R ³	R ⁵
229	3-morfolin-4-ilpropoxi	OMe	3-fluorofenilo
230	(1-metil-pirrolidin-3-il)oxi	OMe	3-fluorofenilo
231	2-morfolin-4-iletoxi	OMe	3-fluorofenilo
232	2-metoxietoxi	2-metoxietoxi	2,3-difluorofenilo
233	OH	OMe	3-fluorofenilo
234	benzoato	(1-metil-piperidin-4-il)metoxi	2,3-difluorofenilo
235	OH	(1-metil-piperidin-4-il)metoxi	2,3-difluorofenilo

ES 2 301 981 T3

TABLA 10

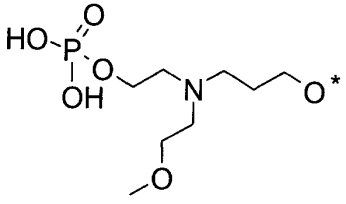
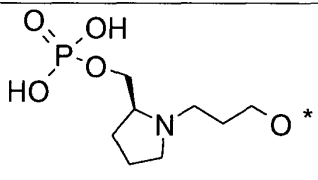
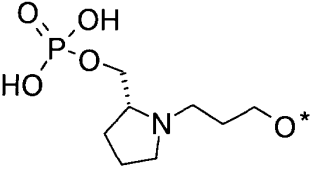
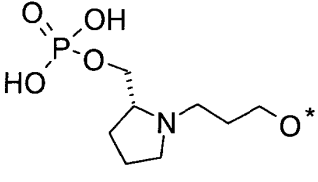
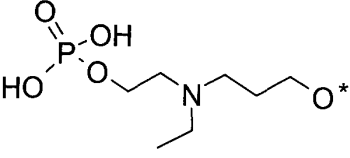
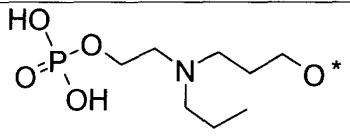
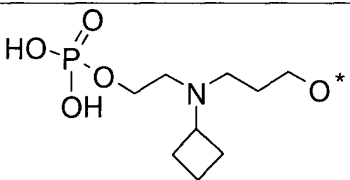


Compuesto	R ²	R ³	R ¹⁹
236	OMe	3-[(2-hidroxi-etil) (2-metoxi-etil) amino]propoxi	carboxamida
237	OMe	3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi	carboxamida
238	H	3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi	acetilamino
239	H	3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi	carboxilato de etilo
240	H	3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi	ácido carboxílico

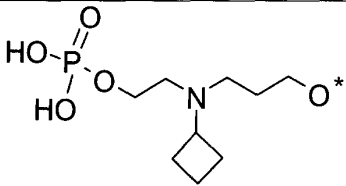
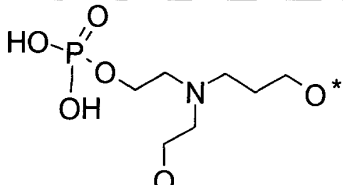
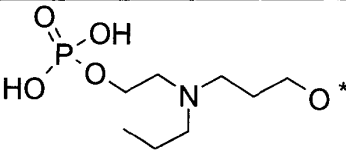
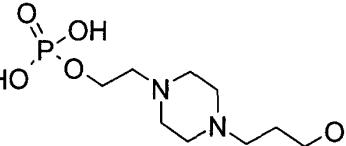
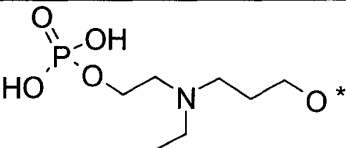
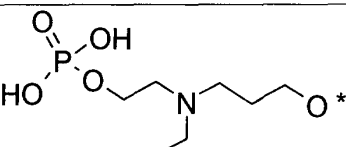
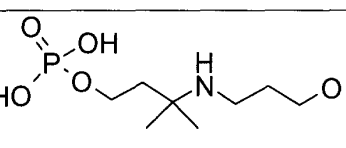
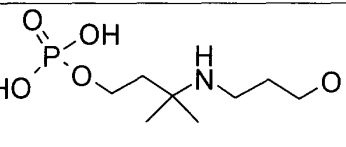
TABLA 11

Compuesto	$R^{1'}$	$R^{2'}$	$R^{3'}$ (* es el punto de unión)	R^5
241	H	OMe		2,3-difluorofenilo
242	H	OMe		2,3-difluorofenilo
243	H	OMe		3-fluorofenilo
244	H	OMe		3-fluorofenilo
245	H	OMe		3-fluorofenilo

ES 2 301 981 T3

5	246	H	OMe		2,3- difluorofenilo
10	247	H	H		2,3- difluorofenilo
15	248	H	H		2,3- difluorofenilo
20	249	H	OMe		2,3- difluorofenilo
25	250	H	OMe		2,3- difluorofenilo
30	251	H	H		2,3- difluorofenilo
35	252	H	OMe		2,3- difluorofe- nilo
40					
45					
50					
55					
60					
65					

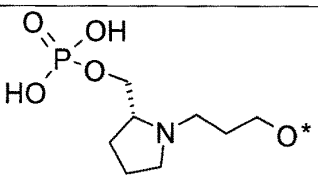
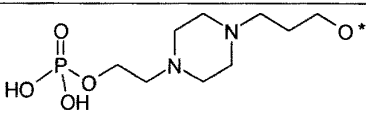
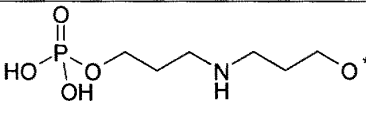
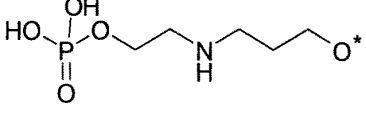
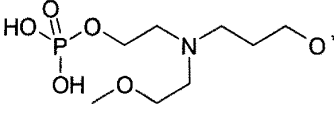
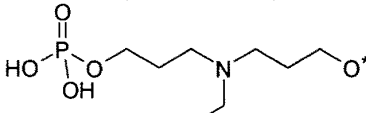
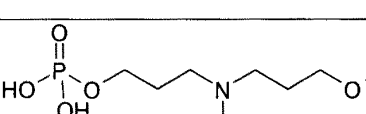
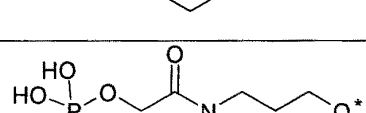
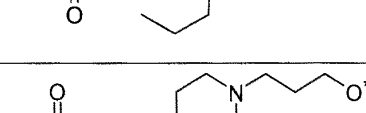
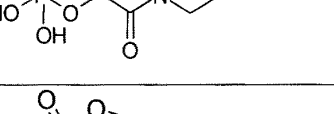
ES 2 301 981 T3

5	253	H	OMe		3- fluorofeni- lo
10	254	H	OMe		3- fluorofeni- lo
15	255	H	H		3- fluorofeni- lo
20	256	H	H		2,3- lifluorofe- nilo
25	257	H	H		3- fluorofeni- lo
30	258	H	H		2,3- difluorofe- nilo
35	259	H	H		3-fluorofenilo
40	260	H	H		2,3- difluorofenilo

60

65

ES 2 301 981 T3

5	261	H	H		3-fluorofenilo
10	262	H	H		3-fluorofenilo
15	263	H	H		2,3- difluorofenilo
20	264	H	H		2,3- difluorofenilo
25	265	H	H		3-fluorofenilo
30	266	H	H		2,3- difluorofenilo
35	267	H	H		2,3- difluorofenilo
40	268	H	H		2,3- difluorofenilo
45	269	H	H		2,3- difluorofenilo
50	270	H	F		2,3- difluorofenilo

60

65

ES 2 301 981 T3

271	H		(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy	2,3-difluorofenilo
272	Isopropoxi	H		2,3-difluorofenilo
273	Isopropoxi	H		2,3-difluorofenilo
274	Isopropoxi	H		2,3-difluorofenilo
275	OMe	H		2,3-difluorofenilo
276	H	OMe		2,3-difluorofenilo
277	H	OMe		2,3-difluorofenilo
278	H	OMe		2,3-difluorofenilo
279	H	H		2,3-difluorofenilo
280	H	H		2,3-difluorofenilo

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 1 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una disolución de ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (250 μ l) se añadió a una suspensión de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (234 mg, 1 mmol) y 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolina (287 mg, 1 mmol) en dimetilacetamida (5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 90°C en argón durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (16 ml), y el precipitado resultante se filtró. El sólido se lavó con diclorometano, con éter dietílico, y se secó *a vacío* para proporcionar el compuesto 1 en la tabla 1 (495 mg, 95% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 2,32 (m, 2H).

MS (+ve ESI): 485,1, 487,2 (M+H)⁺

La 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)-acetamida, usada como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una disolución de oxiclورو de fósforo (668 mg, 4,40 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió a una mezcla de ácido (4-nitro-1H-pirazol-1-il)acético (684 mg, 4,00 mmoles), 3-fluoroanilina (500 mg, 4,5 mmoles) y piridina (1,26 g, 16 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C en argón. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, y se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se recuperó, se secó y se concentró para dar un aceite que se trituró con éter dietílico:éter de petróleo (1:1) para proporcionar N-(3-fluorofenil)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida (695 mg, 65% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 8,93 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,38 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,17 (s, 2H).

MS (+ve ESI): 265,2 (M+H)⁺.

- b) Una disolución de N-(3-fluorofenil)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida (634 mg, 2,40 mmoles) y óxido de platino (126 mg) en etanol:acetato de etilo (1:4, 50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con diclorometano:metanol (9:1 hasta 8:2), seguido de diclorometano:amoníaco metanólico (3 N) (9:1), dio un aceite que se trituró con éter dietílico para proporcionar 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (350 mg, 62% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 7,57 (d, 1H), 7,35 (q, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,82 (br s, 2H).

MS (+ve ESI): 235,3 (M+H)⁺.

La 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolina usada como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se añadió paladio sobre carbón (3,3 g de una mezcla al 10%) a una disolución de 7-(benciloxi)-6-metoxiquinazolin-4-(3H)-ona (20 g, 71 mmoles) (preparado según J. Med. Chem. 1999, 42, 5369-5389) suspendida en dimetilformamida (530 ml). Después se añadió formiato de amonio (45 g, 710 mmoles) en porciones durante 1,25 horas. La mezcla de reacción se agitó durante otras 0,5 horas, y el catalizador se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó *a vacío* para proporcionar 7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-(3H)-ona (8,65 g, 64% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 7,91 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

- b) Una mezcla de 7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-(3H)-ona (8,0 g, 41,6 mmoles), piridina (7,5 ml) y anhídrido acético (63 ml) se calentó a 100°C durante 4,5 horas, y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (400 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó *a vacío*. El análisis reveló que la hidrólisis del grupo acetato en la posición 4 de la quinazolina no estaba terminada. Por lo tanto, la mezcla se trató con agua (150 ml) y piridina (0,5 ml) a 90°C durante 15 minutos. La reacción se enfrió, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó *a vacío* para proporcionar 7-(acetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-(3H)-ona (7,4 g, 76% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

- c) Se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a una disolución de 7-(acetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-(3H)-ona (2,0 g, 8,5 mmoles) en cloruro de tionilo (32 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas.

ES 2 301 981 T3

Al enfriar hasta temperatura ambiente, el cloruro de tionilo se eliminó *a vacío*, y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno. El residuo se diluyó con diclorometano (15 ml), se añadió una disolución de amoníaco al 10% en metanol (80 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 10 minutos. Al enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó hasta sequedad casi completa, se añadió agua, y el pH se ajustó hasta 7 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó *a vacío* a 35°C durante 18 horas para proporcionar 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1,65 g, 92% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,81 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

d) Se añadieron trifetilfosfina (2,6 g, 10,1 mmoles) y 3-cloropropanol (0,69 ml, 8,2 mmoles) a una suspensión de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1,65 g, 7,8 mmoles) en diclorometano (100 ml) en argón. El matraz se colocó en un baño de agua a 20°C, y se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,30 g, 10,1 mmoles), en porciones, durante unos pocos minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y la disolución se cargó directamente sobre una columna de cromatografía en sílice. La elución con acetato de etilo:éter de petróleo (3:7) produjo 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolina (2,0 g, 91% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,90 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,31 (m, 2H).

Ejemplo 2

Preparación del compuesto 2 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Se añadió lentamente azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (805 mg, 3,50 mmoles) en diclorometano (5 ml) a una mezcla de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (554 mg, 1,40 mmoles), trifetilfosfina (917 mg, 3,5 mmoles) y 3-cloro-1-propanol (172 mg, 1,82 mmoles) en diclorometano (10 ml) y tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente en argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se concentró *a vacío*. El aceite residual se disolvió en diclorometano, y se añadió ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (2 ml). Se añadió éter dietílico (10 ml), y el precipitado resultante se recuperó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. El sólido se disolvió en diclorometano, y se trató con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto 2 en la tabla 1 (400 mg, 60% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,30 (t, 2H). MS (+ve ESI): 473 (M+H)⁺.

La *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida usada como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

a) Se calentó ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (7,75 g, 50 mmoles) en formamida (50 ml) a 150°C durante 8 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó *a vacío* (50°C, 0,1 mm Hg) para proporcionar 7-fluoroquinazolin-4-(3H)-ona (7,3 g, 89% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,21 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 1H).

b) Se añadió sodio (10,3 g, 0,45 moles) a alcohol bencílico (200 ml, 1,94 moles) en argón, y la mezcla se calentó a 120°C durante 4 horas. Se añadió 7-fluoroquinazolin-4-(3H)-ona (15 g, 90 mmoles) a la mezcla, y la reacción se calentó a 120°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (800 ml), y el pH se ajustó hasta 4 con ácido clorhídrico (2 N, 150 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, pentano y éter dietílico para proporcionar 7-(benciloxi)quinazolin-4-(3H)-ona (22,3 g, 98% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,26 (s, 2H).

c) Se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a una suspensión de 7-(benciloxi)quinazolin-4-(3H)-ona (5,04 g, 20 mmoles) en cloruro de tionilo (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El cloruro de tionilo se eliminó *a vacío*, y el aceite residual se disolvió en diclorometano (100 ml). Esta disolución se añadió lentamente a una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), y la fase orgánica se recuperó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), y los orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar 7-(benciloxi)-4-cloroquinazolina (4,68 g, 86,5% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,15 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 5,32 (s, 2H).

ES 2 301 981 T3

- d) Se añadió 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (504 mg, 2 mmoles) a una disolución de 7-(benciloxi)-4-cloroquinazolina (541 mg, 2 mmoles) en dimetilacetamida (10 ml) en argón. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (500 μ l, 2 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con diclorometano, y el precipitado resultante se recuperó por filtración. El sólido se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó *a vacío* para proporcionar 2-(4-[[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (850 mg, 81% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

MS (+ve ESI): 487,1 (M+H)⁺.

- e) Se disolvió 2-(4-[[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida (836 mg, 1,60 mmoles) en ácido trifluoroacético (8 ml), y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La disolución se concentró, y el aceite residual se disolvió en metanol y se neutralizó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. Se añadió agua a la mezcla, y el sólido se recuperó por filtración y se secó *a vacío* para proporcionar *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[[7-hidroxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (633 mg, 100% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,22 (s, 2H).

MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

La 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1a, pero partiendo de 2,3-difluoroanilina (1,55 g, 120 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (1,13 g, 40% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,43 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,23 (s, 2H).

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1b, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (5,22 g, 185 mmoles), produjo 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida (4,2 g, 90% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 7,68 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H). MS (+ve ESI): 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 3 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (250 μ l, 1 mmol) a una disolución de 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (293 mg, 1 mmol) y 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolina (287 mg, 1 mmol) en dimetilacetamida (8 ml), y la mezcla se calentó en argón a 90°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (20 ml), y el precipitado resultante se recuperó por filtración. El sólido se lavó con diclorometano, éter dietílico y se secó *a vacío* para proporcionar el compuesto 3 en la tabla 1 (480 mg, 90% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (t, 2H), 2,32 (t, 2H).

MS (+ve ESI): 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 4 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 3, pero partiendo de 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (312 mg, 1,34 mmoles) y 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina (344 mg, 1,34 mmoles), produjo el compuesto 4 en la tabla 1 (624 mg, 95% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,84 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,28 (t, 2H).

5 MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺.

La 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina usada como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

10 a) Se añadió acetato de formamida (20,13 g, 193,4 mmoles) a una disolución de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (15 g, 96,7 mmoles) en 2-metoxietanol (97 ml), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró, y el residuo se agitó en hidróxido de amonio acuoso (0,01 M, 250 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 7-fluoroquinazolin-4-ol como un sólido blanquecino (10,35 g, 65% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 12,32 (br s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (m, 1H).

RMN-¹⁹F (DMSO d₆): -105 (m)

20 MS (-ve ESI): 163 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 165 (M+H)⁺.

25 b) Se añadió hidruro de sodio (14,6 g, 365 mmoles) a 0°C a una disolución de 1,3-propanodiol (27,8 g, 365 mmoles) en dimetilformamida (70 ml). Se añadió 7-fluoroquinazolin-4-ol (10 g, 60,9 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C, y después a 110°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C, se paralizó con agua (280 ml) y se ajustó hasta pH 5,9. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua, después con éter dietílico y se secó sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 7-(3-hidroxi)propoxi)quinazolin-4-ol como un polvo blanco (12,41 g, 92% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 11,90 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 1,92 (m, 2H).

MS (+ve ESI): 221 (M+H)⁺.

35 c) Se añadió dimetilformamida (1 ml) a una mezcla de 7-(3-hidroxi)propoxi)quinazolin-4-ol (10,5 g, 47,7 mmoles) y cloruro de tionilo (100 ml, 137 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 85°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se evaporó hasta sequedad. Esto se repitió hasta que todo el cloruro de tionilo se eliminó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar un sólido amarillo. La trituración con éter dietílico eliminó una impureza menos soluble, y el éter dietílico filtrado se concentró para proporcionar 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina como un sólido blanquecino (8,5 g, 70% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 13,25 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

MS (+ve ESI): 257, 259 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 5

Preparación del compuesto 5 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

55 Una mezcla de 4-cloro-7-(2-cloroetoxi)quinazolina (1,65 g, 6,8 mmoles), 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,7 g, 6,8 mmoles) y cloruro de hidrógeno (1,57 ml de una disolución 4 M en 1,4-dioxano, 6,3 mmoles) en dimetilacetamida (30 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora, y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico, y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto 5 en la tabla 60 1 como la sal de hidrocloreto (4,3 g, 100% de rendimiento):

65 RMN-¹H (DMSO d₆): 11,74 (br s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,00 (t, 2H). MS (+ve ESI): 459 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 457 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

La 4-cloro-7-(2-cloroetoxi)quinazolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Una mezcla de hidruro de sodio (60% en aceite, 7,67 g, 189,6 mmoles) y dimetilacetamida (160 ml) se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno, y después se añadió lentamente etilenglicol (18,2 g, 284 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 10 minutos, y después se añadió lentamente 7-fluoroquinazolin-4-ol (7,75 g, 47,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C durante 16 horas, y después la mezcla se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen. La mezcla se vertió en agua, y el pH de la disolución se ajustó hasta 5 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se filtró y después se secó en un horno de vacío a 65°C durante 16 horas. El residuo se trituró con éter dietílico para dar 7-(2-hidroxietoxi)quinazolin-4-ol (4,4 g) como un sólido blanquecino, que se usó en etapas subsiguientes sin purificación adicional:

MS (+ve ESI): 207 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 205 (M-H)⁻.

- b) Una mezcla de 7-(2-hidroxietoxi)quinazolin-4-ol (4,4 g, -21 mmoles), cloruro de tionilo (40 ml) y dime-tilformamida (0,4 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y después se coevaporó dos veces con tolueno. El residuo se repartió entre diclorometano y disolución acuosa de amoníaco, y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 8% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar 4-cloro-7-(2-cloroetoxi)quinazolina (4 g, 65% de rendimiento):

RMN-¹H (CDCl₃): 8,95 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,93 (t, 2H).

MS (+ve ESI): 243, 244, 246 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 6

Preparación del compuesto 6 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una mezcla de 4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-ol (5,0 g, 24 mmoles), carbonato de potasio (9,94 g, 72 mmoles) y 1-bromo-2-cloroetano (7,98 ml, 96 mmoles) en dimetilacetamida (50 ml) se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 20 hasta 80% de acetato de etilo en *iso*-hexano. El producto obtenido se trituró con éter dietílico para dar una mezcla 3:1 de 4-cloro-7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolina:4-cloro-7-(2-bromoetoxi)-6-metoxiquinazolina (4,77 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN-¹H (DMSO d₆ datos para 4-cloro-7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolina): 8,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,02 (s, 3H).

MS (+ve ESI, datos para 4-cloro-7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolina): 273, 275, 277 (M+H)⁺

- b) Una mezcla 3:1 de 4-cloro-7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolina:4-cloro-7-(2-bromoetoxi)-6-metoxiquinazolina (1,3 g, 4,5 mmoles), 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,4 g, 5,5 mmoles) y cloruro de hidrógeno (1,06 ml de una disolución 4 M en 1,4-dioxano) en dimetilacetamida (20 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con éter dietílico y se filtró para dar el compuesto 6 en la tabla 1 como una mezcla 2:1 de 2-(4-[[7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida:2-(4-[[7-(2-bromoetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida como la sal de hidrocioruro (2,5 g):

MS (+ve ESI datos para 2-(4-[[7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida): 489, 491 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 7

Preparación del compuesto 7 en la tabla 1 - N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(2,2-dimetoxietoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)acetamida

Se añadió acetal dimetílico del bromoacetaldehído (1,3 ml, 11,0 mmoles) a una disolución de trifluoroacetato de N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)acetamida (4,37 g, 10,5 mmoles), carbonato de cesio (13,21 g, 40,5 mmoles) y yoduro de potasio (1,86 g, 11,2 mmoles) en dimetilacetamida (35 ml) calentada a 106°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta tem-

ES 2 301 981 T3

peratura ambiente, y después se añadió una disolución diluida de ácido clorhídrico (2 M, 27,5 ml) hasta pH 7. La disolución se diluyó con agua (100 ml), y el precipitado resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua (2 x 30 ml) y después con éter dietílico (2 x 50 ml) para dar el compuesto 7 en la tabla 1 (1,76 g, 34% de rendimiento), que se usó en etapas subsiguientes sin purificación adicional:

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,37 (s, 6H);

MS (+ve ESI): 485 (M+H)⁺.

El trifluoroacetato de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Una disolución de 2-(4-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida (0,977 g, 1,87 mmoles) en ácido trifluoroacético (20 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se trituró con éter dietílico para dar *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida como la sal de trifluoroacetato (0,944 g, 99% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,43 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,21 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

*Preparación del compuesto 8 en la tabla 1 - 4-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida*

Una disolución de 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolina (327 mg, 1 mmol) y 4-amino-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida (280 mg, 1 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) y una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 0,25 ml) se calentó a 85°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó, y el residuo se trituró con diclorometano y éter dietílico y después se secó a vacío a 50°C para proporcionar el compuesto 8 en la tabla 1 (580 mg, 100% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,72 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 2,32 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 528,06 (M+H)⁺.

La 4-amino-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Se calentó 4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (741 mg, 4 mmoles) a 90°C con una disolución concentrada de amoníaco acuoso (28%, 20 ml) en una vasija cerrada herméticamente durante 3 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxamida (0,54 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H);

MS (+ve ESI): 157,13 (M+H)⁺.

- b) Una mezcla de 2-cloro-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,65 g, 3,46 mmoles), 4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxamida (0,54 g, 3,46 mmoles) y carbonato de potasio (0,57 g, 4,13 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó, se secó y después se concentró para proporcionar 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxamida (730 mg, 69% de rendimiento).

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,68 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,15 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 308,08 (M+H)⁺.

- c) Se añadió lentamente hidrato de hidrazina (0,4 ml, 8,26 mmoles) a una mezcla de 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxamida (580 mg, 1,89 mmoles) y níquel Raney (0,25 g) en etanol (40 ml) a 50°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió dimetilformamida a la mezcla para

ES 2 301 981 T3

solubilizar el sólido precipitado. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó, y el residuo se trituró con una mezcla de diclorometano y éter dietílico para proporcionar 4-amino-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida (430 mg, 81% de rendimiento):

5 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,49 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,68 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 278,19 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 9

*Preparación del compuesto 9 en la tabla 1 - 4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo*

15 Una mezcla de 4-amino-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,123 g, 0,4 mmoles) y 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina (0,102 g, 0,4 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) se calentó a 80°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó con éter dietílico. El sólido precipitado se filtró y después se lavó con una mezcla de éter dietílico:diclorometano 1:1 para dar el compuesto 9 en la tabla 1 (0,219 g, 92% de rendimiento):

20 RMN-¹H (DMSO d₆ TFA): 9,0 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,2 (t, 3H).

25 MS (+ ve ESI): 527,22 (M+H)⁺

El 4-amino-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

30 a) Una mezcla de 4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,685 g, 3,7 mmoles) y 2-cloro-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,694 g, 3,7 mmoles) y carbonato de potasio (0,613 g, 4,44 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 8 hasta 10% de acetato de etilo en diclorometano, para dar 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,920 g, 74% de rendimiento):

35 RMN-¹H (DMSO d₆ TFA): 9,02 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (q, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,38 (q, 2H), 1,31 (t, 3H);

40 MS (+ ve ESI): 337,17 (M+H)⁺.

45 b) Una mezcla de 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,168 g, 0,5 mmoles) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbón (0,034 g) en una mezcla de metanol (6 ml) y diclorometano (3 ml) durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó para dar 4-amino-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,135 g, 88% de rendimiento):

50 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,57 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).

MS (+ ve ESI): 307,27 (M+H)⁺

55 Ejemplo 10

*Preparación del compuesto 10 en la tabla 1 - 2-(3-(acetilamino)-4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida*

60 Se disolvieron 2-[3-(acetilamino)-4-amino-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,160 g, 0,55 mmoles) y 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina (0,141 g, 0,55 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 0,055 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó con éter dietílico. El sólido resultante se filtró y después se secó *a vacío* a 50°C para dar el compuesto 10 en la tabla 1 (0,280 g, 89% de rendimiento):

65 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,66 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,15 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 512,25, 514,25 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

La 2-[3-(acetilamino)-4-amino-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- 5 a) Una disolución de *N*-1*H*-pirazol-3-ilacetamida (Liebigs annalen der chemie., 1967, 707, 147; 0,500 g, 4,0 mmoles) se agitó en una mezcla de ácido nítrico ($d = 1,52$, 0,2 ml, 4,8 mmoles) y ácido sulfúrico ($d = 1,83$, 2 ml) a 0°C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en hielo, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y después con una mezcla 2:1 de éter dietílico: metanol y después con éter dietílico. El residuo se secó *a vacío* para dar *N*-(4-nitro-1*H*-pirazol-3-il)acetamida (0,44 g, 65% de rendimiento):

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 TFA): 8,33 (s, 1H), 2,18 (s, 3H);

MS (- ve ESI): 169,2 (M-H) $^-$.

- 15 b) Una mezcla de *N*-(4-nitro-1*H*-pirazol-3-il)acetamida (0,380 g, 2,25 mmoles), 2-cloro-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida (0,420 g, 2,25 mmoles) y carbonato de potasio (0,370 g, 2,7 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró con una mezcla de 2% de metanol en diclorometano y después con éter dietílico para dar 2-[3-(acetilamino)-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,400 g, 55% de rendimiento):

20 RMN- ^1H (DMSO d_6 TFA): 8,85 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,06 (s, 3H);

MS (+ ve ESI): 322,21 (M+H) $^+$.

- 25 c) Se añadió lentamente hidrato de hidrazina (43,6 μl , 0,9 mmoles) a una disolución de 2-[3-(acetilamino)-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,145 g, 0,45 mmoles) en una mezcla de dimetilacetamida (3 ml) y metanol (3 ml) en presencia de paladio al 10% sobre carbón (0,030 g). La mezcla se agitó a 75°C durante 20 minutos y después se dejó enfriar. La mezcla se filtró a través de Celite, y el residuo se lavó con metanol. El filtrado se evaporó, y el residuo se trituró con una mezcla 1:2 de diclorometano:éter dietílico para dar 2-[3-(acetilamino)-4-amino-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,125 g, 95% de rendimiento):

30 RMN- ^1H (DMSO d_6 TFA): 7,99 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,09 (s, 3H);

35 MS (+ ve ESI): 292,27 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11

40 *Preparación del compuesto 11 en la tabla 1* - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(quinazolin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de quinazolin-4(3*H*)-ona (0,146 g, 1,0 mmol) y 1 gota de dimetilformamida en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,252 g, 1,0 mmol), y la mezcla se calentó entonces a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y después se añadió acetonitrilo (20 ml), y el sólido resultante se filtró para dar el compuesto 11 en la tabla 1 (0,220 g, 58% de rendimiento):

50 RMN- ^1H (DMSO d_6): 11,82 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,22 (s, 2H);

55 MS (+ve ESI): 381 (M+H) $^+$.

Ejemplo 12

60 *Preparación del compuesto 12 en la tabla 1* - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-5-isopropoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,6 ml, 6 mmoles) a una disolución de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (2,7 g, 6,0 mmoles) y carbonato de potasio (0,90 g, 6,0 mmoles) en dimetilacetamida (60 ml), y la mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 12 en la tabla 1 (1,5 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanco:

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,68 (br s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,96 (septete, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 1,42 (d, 6H); MS (+ve ESI): 532 (M+H)⁺

5 MS (-ve ESI): 529 (M-H)⁻.

La *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

10 a) Se añadió isopropanol (1,5 ml, 18,7 mmoles) a una disolución de pivalato de [7-(benciloxi)-5-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]metilo (véase el documento WO 01/094341, 6,5 g, 17,0 mmoles) y trifetilfosfina (6,2 g, 23,8 mmoles) en diclorometano (300 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y después se añadió una disolución de di-*terc*-butilazodicarboxilato de (4,7 g, 20,4 mmoles) en diclorometano (25 ml),
15 gota a gota, durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar pivalato de [7-(benciloxi)-5-isopropoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]metilo bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 b) se agitó pivalato de [7-(benciloxi)-5-isopropoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]metilo en una disolución 7 N de amoníaco en metanol (250 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano, para dar 7-(benciloxi)-5-isopropoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (4,6 g, 87% de rendimiento durante 2 etapas) como un sólido blanco:

25 RMN-¹H (DMSO d₆): 11,63 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,63 (septete, 1H), 1,26 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 311 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 309 (M-H)⁻.

30 c) Se añadieron formiato de amonio (9,5 g, 150 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (500 mg) a una disolución de 7-(benciloxi)-5-isopropoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (4,6 g, 15,0 mmoles) en dimetilformamida (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y después se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en agua (100 ml) durante 30 minutos y después se filtró y se lavó con agua (25 ml) y después se secó para dar 7-hidroxi-5-isopropoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (3,3 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco:

35 RMN-¹H (DMSO d₆): 11,47 (br s, 1H), 10,29 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,56 (septete, 1H), 1,26 (d, 6H);

40 MS (+ve ESI): 221 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 219 (M-H)⁻.

45 d) Se añadió piridina (0,18 ml, 1,5 mmoles) a una suspensión de 7-hidroxi-5-isopropoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (3,3 g, 15 mmoles) en anhídrido acético (10 ml, 75 mmoles), y la mezcla se agitó a 75°C durante 45 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se agitó en agua (50 ml) a 75°C durante 1 hora y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para proporcionar acetato de 5-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-ilo (2,6 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco:

50 RMN-¹H (DMSO d₆): 11,85 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,62 (septete, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,28 (d, 6H);

55 MS (+ve ESI): 263 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 261 (M-H)⁻.

60 e) Se añadió cloruro de fosforilo (3,7 ml, 40 mmoles) a una disolución de acetato de 5-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-ilo (2,6 g, 10 mmoles) y di-*iso*-propiletilamina (14 ml, 80 mmoles) en 1,2-dicloroetano (75 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en dimetilacetamida (30 ml). Se añadió 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (2,5 g, 10 mmoles), y la mezcla se calentó entonces a 90°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se agitó en una disolución 7 N de amoníaco en metanol (100 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo que se agitó en agua (50 ml) durante 1 hora, después se filtró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano, para dar *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (2,7 g, 60% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,84 (septete, 1H), 1,42 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 453 (M-H)⁻.

Ejemplo 13

Preparación del compuesto 13 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Se añadió cloruro de fosforilo (0,21 ml, 2,3 mmoles) a una disolución de 7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,180 g, 0,67 mmoles) y *di-iso*-propiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en dimetilacetamida (10 ml). Se añadió 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,169 g, 0,67 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se trituró con metanol para dar el compuesto 13 en la tabla 1 (0,250 g, 74% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 2,20 (m, 2H); MS (+ve ESI): 503 (M+H)⁺.

La 7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- Se añadió carbonato de potasio (5,4 g, 41,6 mmoles) a una disolución de pivalato de [7-(benciloxi)-5-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metilo (véase el documento WO 01/094341, 4,0 g, 10,4 mmoles) en dimetilformamida (200 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió sulfato de dimetilo (2,0 ml, 20,8 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otros 5 minutos y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar pivalato de 7-(benciloxi)-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metil que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- Se calentó pivalato de 7-(benciloxi)-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metilo en ácido trifluoroacético (50 ml) a 70°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos para dar pivalato de 7-hidroxi-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metilo (1,68 g, 53% de rendimiento durante 2 etapas) como un sólido blanco:

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,82 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,15 (s, 9H); MS (+ve ESI): 307 (M+H)⁺.

- Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,44 ml, 4,4 mmoles) a una disolución de pivalato de 7-hidroxi-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metilo (1,68 g, 4,4 mmoles) y carbonato de potasio (1,2 g, 8,8 mmoles) en dimetilacetamida (40 ml), y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar pivalato de 7-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metilo (0,380 g, 36% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,35 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,15 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 383 (M+H)⁺.

- Se agitó pivalato de 7-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metilo (0,380 g, 1,0 mmol) en una disolución 7 N de amoníaco en metanol (50 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar 7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,180 g, 67% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,35 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,15 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 383 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 14

Preparación del compuesto 14 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

10

Una mezcla de trifluoroacetato de 2-{4-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,89 g, 3,58 mmoles), 1-bromo-3-cloropropano (0,68 g, 4,32 mmoles) y carbonato de cesio (2,5 g, 7,67 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) se calentó a 70°C durante 90 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se vertió en agua, y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto 14 en la tabla 1 (1,59 g, 90% de rendimiento):

15

MS (+ve ESI): 491 (M+H)⁺.

El trifluoroacetato de 2-{4-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

20

a) Se añadió alcohol bencílico (4,27 g, 39,5 mmoles), gota a gota, a una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,6 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 40,0 mmoles) en dimetilformamida (50 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora antes de la adición de 6,7-difluoroquinazolin-4(1H)-ona (3,60 g, 19,8 mmoles) con lo cual la reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El secado del sólido *a vacío* produjo 7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona (4,45 g, 83% de rendimiento) como un sólido marrón pálido:

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 12,24 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 5,35 (s, 2H).

30

b) Se recogió 7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona (2,00 g, 7,41 mmoles) en oxocloruro de fósforo (20 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La reacción se enfrió, se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml) y se recogió en diclorometano (5 ml) La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente *a vacío* seguido del secado del sólido *a vacío* produjo 7-(benciloxi)-4-cloro-6-fluoroquinazolina (1,50 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

35

RMN-¹H (CDCl₃): 8,93 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35-7,46 (m, 3H), 5,32 (s, 2H).

40

c) Una mezcla de 7-(benciloxi)-4-cloro-6-fluoroquinazolina (1,20 g, 4,16 mmoles) y 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,05 g, 4,16 mmoles) en isopropanol (20 ml) se calentó a 80°C durante 10 minutos y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico y después se filtró para dar hidrocloreto de 2-(4-[[7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,96 g, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo:

45

RMN-¹H (DMSO-d₆): 11,80 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,22 (s, 2H);

50

MS (+ve ESI): 505 (M+H)⁺.

d) Una disolución de hidrocloreto de 2-(4-[[7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,90 g, 3,51 mmoles) en ácido trifluoroacético (20 ml) se calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 2-{4-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida como la sal del ácido trifluoroacético (1,89 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

55

MS (+ve ESI): 415 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 15

Preparación del compuesto 15 en la tabla 1 - 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida

65

Una mezcla de trifluoroacetato de 2-{4-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,496 g, 0,97 mmoles), 1-bromo-3-cloropropano (0,184 g, 1,17 mmoles) y carbonato de cesio (0,634

ES 2 301 981 T3

g, 1,94 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) se calentó a 90°C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se vertió en agua, y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto 15 en la tabla 1 (0,402 g, 88% de rendimiento) como un sólido marrón pálido:

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 10,51 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,29 (quintete, 2H).

El trifluoroacetato de 2-{4-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

10 a) Una mezcla de 7-(benciloxi)-4-cloro-6-fluoroquinazolina (0,288 g, 1,0 mmol) y 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,234 g, 1,0 mmol) en isopropanol (5 ml) se calentó a 80°C durante 10 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con éter dietílico. El sólido resultante se filtró para dar hidrocloreto de 2-(4-[[7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,499 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo:

MS (+ve ESI): 487 (M+H)⁺.

20 b) Una disolución de hidrocloreto de 2-(4-[[7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,499 g, 1,18 mmoles) en ácido trifluoroacético (5 ml) se calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 2-{4-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida como la sal de trifluoroacetato (0,496 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

25 MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

30 *Preparación del compuesto 16 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Se añadió (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol (80 mg, 0,8 mmoles) a una disolución de 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (104 mg, 0,2 mmoles) y yoduro de potasio (66 mg, 0,4 mmoles) en dimetilacetamida (0,5 ml), y la mezcla se calentó en argón a 90°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante LCMS preparativa (columna de 5 µm Waters symmetry, 19 x 100 mm) para proporcionar el compuesto 16 en la tabla 2 (100 mg, 91% de rendimiento):

40 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,81 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 550,3 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 17

Preparación del compuesto 17 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

50 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(isobutilamino)etanol (94 mg, 0,8 mmoles), produjo el compuesto 17 en la tabla 2 (75 mg, 66% de rendimiento):

55 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,10 (t, 1H), 1,01 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 18

Preparación del compuesto 18 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

65 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (82 mg, 0,8 mmoles), produjo el compuesto 18 en la tabla 2 (85 mg, 77% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

5 MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

10 *Preparación del compuesto 19 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-(4-[[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de piperidina (55 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 19 en la tabla 2 (78 mg, 73% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (m, 2H);

20 MS (+ve ESI): 534,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

25 *Preparación del compuesto 20 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-(4-[[6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de pirrolidina (46 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 20 en la tabla 2 (71 mg, 69% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,54 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,69 (m, 4H);

35 MS (+ve ESI): 520,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

40 *Preparación del compuesto 21 en la tabla 2 - 2-[4-({7-[3-(dietilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de dietilamina (48 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 21 en la tabla 2 (62 mg, 59% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 0,95 (t, 6H);

50 MS (+ve ESI): 522,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

55 *Preparación del compuesto 22 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-(4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il-propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de piperazina (56 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 22 en la tabla 2 (54 mg, 51% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,94 (m, 2H);

65 MS (+ve ESI): 535,1 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 23

Preparación del compuesto 23 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(metilamino)etanol (49 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 23 en la tabla 2 (67 mg, 64% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,92 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 524,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

Preparación del compuesto 24 en la tabla 2 - 2-[4-[(7-{3-(ciclopropilamino)propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de ciclopropilamina (37 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 24 en la tabla 2 (51 mg, 51% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,23 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 506,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

Preparación del compuesto 25 en la tabla 2 - 2-[4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 25 en la tabla 2 (49 mg, 45% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,91 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 551,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

Preparación del compuesto 26 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-{3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 1-metilpiperazina (65 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 26 en la tabla 2 (80 mg, 73% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,11-2,60 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 549,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

Preparación del compuesto 27 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de (2R)-pirrolidin-2-ilmctanol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 27 en la tabla 2 (74 mg, 67% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,41 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,56 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

Preparación del compuesto 28 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-((7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 4-piperidinol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 28 en la tabla 2 (110 mg, 100% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,04 (t, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,61 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

Preparación del compuesto 29 en la tabla 2 - 2-[4-((7-[3-[bis(2-hidroxietyl)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2,2'-iminodietanol (68 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 29 en la tabla 2 (53 mg, 48% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,90 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 554,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

Preparación del compuesto 30 en la tabla 2 - 2-[4-((7-[3-[etil(metil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de etil(metil)amina (38 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 30 en la tabla 2 (67 mg, 66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,36 (q, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 0,98 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 508,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

Preparación del compuesto 31 en la tabla 2 - 2-[4-((7-[3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (58 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 31 en la tabla 2 (63 mg, 58% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 0,96 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 538,1 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 32

Preparación del compuesto 32 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de N'-etil-N,N-dimetiletano-1,2-diamina (76 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 32 en la tabla 2 (33 mg, 29% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,88 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 565,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

Preparación del compuesto 33 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-piperidin-2-iletanol (84 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 33 en la tabla 2 (67 mg, 58% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,28 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 578,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

Preparación del compuesto 34 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-piperazin-1-iletanol (85 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 34 en la tabla 2 (85 mg, 74% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 12H), 1,94 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 579,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

Preparación del compuesto 35 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de (ciclopropilmetil)amina (46 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 35 en la tabla 2 (53 mg, 51% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,39 (d, 2H), 1,93 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,11 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 520,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

Preparación del compuesto 36 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-piperidin-4-iletanol (84 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 36 en la tabla 2 (101 mg, 88% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,61 (d, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,13 (m, 2H);

5 MS (+ve ESI): 578,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

10 *Preparación del compuesto 37 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de N-metilprop-2-in-1-amina (45 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 37 en la tabla 2 (58 mg, 56% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H);

20 MS (+ve ESI): 518,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

25 *Preparación del compuesto 38 en la tabla 2 - 2-[4-[(7-{3-[alil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de N-metilprop-2-en-1-amina (46 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 38 en la tabla 2 (79 mg, 76% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,98 (d, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (m, 2H);

35 MS (+ve ESI): 520,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

40 *Preparación del compuesto 39 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[isobutil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de isobutil(metil)amina (57 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 39 en la tabla 2 (64 mg, 60% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (d, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,82 (d, 6H);

50 MS (+ve ESI): 536,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

55 *Preparación del compuesto 40 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de piperidin-3-ol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 40 en la tabla 2 (78 mg, 71% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 1H);

65 MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 41

Preparación del compuesto 41 en la tabla 2 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de piperidin-4-ilmctanol (75 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 41 en la tabla 2 (88 mg, 78% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,63 (d, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 564,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

Preparación del compuesto 42 en la tabla 2 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de metil(propil)amina (48 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 42 en la tabla 2 (68 mg, 66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,83 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 522,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

Preparación del compuesto 43 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de (ciclopropilmetil)propilamina (74 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 43 en la tabla 2 (3 mg, 3% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,83 (m, 4H), 0,40 (m, 2H), 0,06 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 562,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

Preparación del compuesto 44 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de *N,N*-dietil-*N'*-metiletano-1,2-diamina (85 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 44 en la tabla 2 (83 mg, 71% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,41 (m, 10H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 0,90 (t, 6H);

MS (+ve ESI): 579,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

Preparación del compuesto 45 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de *N,N,N'*-trietiletano-1,2-diamina (94 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 45 en la tabla 2 (70 mg, 59% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,42 (m, 10H), 1,88 (m, 2H), 0,96 (t, 3H), 0,91 (t, 6H);

5 MS (+ve ESI): 593,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

10 *Preparación del compuesto 46 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 1-metil-1,4-diazepán (74 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 46 en la tabla 2 (55 mg, 49% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (m, 10H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 2H);

20 MS (+ve ESI): 563,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

25 *Preparación del compuesto 47 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[(2-hidroxi)etil](isopropil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(isopropilamino)etanol (67 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 47 en la tabla 2 (82 mg, 74% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,92 (d, 6H);

35 MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

40 *Preparación del compuesto 48 en la tabla 2 - 2-[4-[(7-[3-[ciclopropil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(ciclopropilamino)etanol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 48 en la tabla 2 (73 mg, 66% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,31 (m, 2H);

50 MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

55 *Preparación del compuesto 49 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[(2-hidroxi)etil](2-metoxi)etil]amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-((2-metoxi)etil)amino)etanol (77 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 49 en la tabla 2 (97 mg, 85% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 1,91 (m, 2H);

65 MS (+ve ESI): 568,1 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 50

Preparación del compuesto 50 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(ciclobutilamino)etanol (75 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 50 en la tabla 2 (106 mg, 94% de rendimiento):

10

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,56 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 564,1 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 51

Preparación del compuesto 51 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

20

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-((ciclopropilmetil)amino)etanol (75 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 51 en la tabla 2 (75 mg, 66% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,08 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 564,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 52

Preparación del compuesto 52 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

35

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-((ciclobutilmetil)amino)etanol (84 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 52 en la tabla 2 (90 mg, 78% de rendimiento):

40

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,93 (m, 3H), 1,89 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 578,2 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 53

Preparación del compuesto 53 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

50

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (64 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 53 en la tabla 2 (69 mg, 63% de rendimiento):

55

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,09 (t, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,92 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 548,1 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 54

Preparación del compuesto 54 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

65

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(alilamino)etanol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 54 en la tabla 2 (100 mg, 91% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,09 (dd, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,11 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,92 (m, 2H);

5 MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

10 *Preparación del compuesto 55 en la tabla 2 - 2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol (85 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 55 en la tabla 2 (85 mg, 66% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,83 (s, 9H);

20 MS (+ve ESI): 580,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

25 *Preparación del compuesto 56 en la tabla 2 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol (102 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 56 en la tabla 2 (80 mg, 66% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,92 (m, 2H);

35 MS (+ve ESI): 606,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

40 *Preparación del compuesto 57 en la tabla 2 - 2-(4-[[7-(3-azetidín-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de azetidina (37 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 57 en la tabla 2 (13 mg, 13% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,09 (t, 4H), 2,51 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 2H);

50 MS (+ve ESI): 506,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

55 *Preparación del compuesto 58 en la tabla 2 - 2-{4-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida*

Una disolución de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,246 g, 1,05 mmoles) y 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (0,224 g, 1,0 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con éter dietílico y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y después se secó *a vacío*. El sólido se repartió entre diclorometano y disolución (1 M) de hidróxido de sodio, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar el compuesto 58 en la tabla 2 (0,115 g, 27% de rendimiento):

65 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,54 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 423 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 59

Preparación del compuesto 59 en la tabla 2 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una mezcla de acetato de 4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-ilo (0,358 g, -0,8 mmoles) y carbonato de potasio (0,14 g, 1,0 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). La capa acuosa se separó y se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado resultante se filtró. El sólido se lavó con metanol y finalmente con éter dietílico y después se secó en nitrógeno para proporcionar el compuesto 59 en la tabla 2 (0,225 g, 69% de rendimiento) como la sal de hidrocloreuro:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 14,65 (br s, 1H), 11,61 (s, 1H), 11,53 (br s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 409 (M+H)⁺.

El acetato de 4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-ilo usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una disolución de 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,246 g, 1,05 mmoles) y acetato de 4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-ilo (véase el documento WO 96/15118, 0,252 g, 1,0 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con éter dietílico y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y después se secó *a vacio* para dar acetato de 4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-ilo como una mezcla, con 15% de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (0,358 g, 78% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 12,04 (br s, 1H), 10,72 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,38 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

Preparación del compuesto 60 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 16, pero partiendo de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (129 mg, 0,23 mmoles) y 2-(isobutilamino)etanol (146 mg, 0,93 mmoles), produjo el compuesto 60 en la tabla 3 (95 mg, 70% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 0,81 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 584,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

Preparación del compuesto 61 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de (2*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol (98 μ l, 1 mmol) produjo el compuesto 61 en la tabla 3 (105 mg, 74% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 568,1 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 62

Preparación del compuesto 62 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (82 mg, 0,8 mmoles), produjo el compuesto 62 en la tabla 3 (88 mg, 77% de rendimiento):

10

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 63

Preparación del compuesto 63 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(dimetilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

20

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de dimetilamina (29 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 63 en la tabla 3 (51 mg, 56% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,93 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 512,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 64

Preparación del compuesto 64 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

35

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de piperidina (55 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 64 en la tabla 3 (68 mg, 69% de rendimiento):

40

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 65

Preparación del compuesto 65 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

50

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de pirrolidina (46 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 65 en la tabla 3 (65 mg, 67% de rendimiento):

55

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,69 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 538,1 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 66

Preparación del compuesto 66 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

65

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de piperazina (56 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 66 en la tabla 3 (67 mg, 68% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,94 (m, 2H);

5 MS (+ve ESI): 553,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

10 *Preparación del compuesto 67 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(metilamino)etanol (49 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 67 en la tabla 3 (66 mg, 67% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (m, 2H);

20 MS (+ve ESI): 542,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

25 *Preparación del compuesto 68 en la tabla 3 - 2-[4-[(7-[3-(ciclopropilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de ciclopropilamina (37 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 68 en la tabla 3 (67 mg, 71% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,21 (m, 2H);

35 MS (+ve ESI): 524,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

40 *Preparación del compuesto 69 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 69 en la tabla 3 (43 mg, 42% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,91 (m, 2H);

50 MS (+ve ESI): 569,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

55 *Preparación del compuesto 70 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 1-metilpiperazina (65 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 70 en la tabla 3 (85 mg, 84% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,32 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (m, 2H);

65 MS (+ve ESI): 567,2 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 71

Preparación del compuesto 71 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de (2R)pirrolidin-2-ilmetanol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 71 en la tabla 3 (80 mg, 78% de rendimiento):

10

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H);

MS (+ve ES): 568,1 (M+M)⁺.

15

Ejemplo 72

Preparación del compuesto 72 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

20

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de piperidin-4-ol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 72 en la tabla 3 (102 mg, 100% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,39 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 73

Preparación del compuesto 73 en la tabla 3 - 2-[4-[(7-[3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

35

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2,2'-iminodietanol (68 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 73 en la tabla 3 (95 mg, 93% de rendimiento):

40

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,91 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 572,1 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 74

Preparación del compuesto 74 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[etil(metil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

50

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de etil(metil)amina (38 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 74 en la tabla 3 (58 mg, 61% de rendimiento):

55

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,36 (q, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 0,98 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 526,1 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 75

Preparación del compuesto 75 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

65

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (58 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 75 en la tabla 3 (91 mg, 91% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

5 MS (+ve ESI): 556,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

10 *Preparación del compuesto 76 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de N'-etil-N,N-dimetiletano-1,2-diamina (76 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 76 en la tabla 3 (29 mg, 27% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,08 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,26 (t, 3H);

20 MS (+ve ESI): 583,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

25 *Preparación del compuesto 77 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-piperidin-2-iletanol (84 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 77 en la tabla 3 (86 mg, 80% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,28 (m, 2H);

35 MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

40 *Preparación del compuesto 78 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-piperazin-1-iletanol (85 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 78 en la tabla 3 (75 mg, 70% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,37 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,41 (m, 8H), 2,36 (m, 2H), 1,94 (m, 2H);

50 MS (+ve ESI): 597,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

55 *Preparación del compuesto 79 en la tabla 3 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de (ciclopropilmetil)amina (46 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 79 en la tabla 3 (66 mg, 68% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,31 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,39 (d, 2H), 1,92 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,09 (m, 2H);

65 MS (+ve ESI): 538,1 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 80

Preparación del compuesto 80 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[4-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-piperidin-4-iletanol (84 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 80 en la tabla 3 (102 mg, 95% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,56 (t, 2H), 1,33 (d, 2H), 1,06 (m, 3H), 0,86 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

Preparación del compuesto 81 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-[3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de N-metilprop-2-in-1-amina (45 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 81 en la tabla 3 (55 mg, 57% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,93 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 536,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

Preparación del compuesto 82 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[isobutil(metil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de N,2-dimetilpropan-1-amina (57 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 82 en la tabla 3 (29 mg, 29% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (d, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 0,82 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 554,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

Preparación del compuesto 83 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de piperidin-3-ol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 83 en la tabla 3 (102 mg, 100% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,07 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

Preparación del compuesto 84 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[4-(hidroximetil)-piperidin-1-il]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de piperidin-4-iletanol (75 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 84 en la tabla 3 (85 mg, 81% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,41 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,63 (d, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (m, 2H);

5 MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

10 *Preparación del compuesto 85 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de metil(propil)amina (48 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 85 en la tabla 3 (71 mg, 74% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,83 (t, 3H);

20 MS (+ve ESI): 540,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

25 *Preparación del compuesto 86 en la tabla 3 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de (ciclopropilmetil)propilamina (74 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 86 en la tabla 3 (85 mg, 82% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,83 (t, 3H), 0,81 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,06 (m, 2H);

35 MS (+ve ESI): 580,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

40 *Preparación del compuesto 87 en la tabla 3 - 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina (85 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 87 en la tabla 3 (55 mg, 51% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,41 (m, 10H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 0,90 (t, 6H);

50 MS (+ve ESI): 597,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

55 *Preparación del compuesto 88 en la tabla 3 - 2-{4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de N,N,N'-trietiletano-1,2-diamina (94 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 88 en la tabla 3 (9 mg, 8% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,43 (m, 10H), 1,89 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,91 (t, 6H);

65 MS (+ve ESI): 611,2 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 89

Preparación del compuesto 89 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 1-metil-1,4-diazepán(74 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 89 en la tabla 3 (52 mg, 50% de rendimiento):

10

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (m, 10H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 581,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 90

Preparación del compuesto 90 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[(2-hidroxietyl)(isopropil)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

20

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(isopropilamino)etanol (67 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 90 en la tabla 3 (59 mg, 58% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,92 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 91

Preparación del compuesto 91 en la tabla 3 - 2-[4-[(7-[3-[ciclopropil(2-hidroxietyl)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

35

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(ciclopropilamino)etanol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 91 en la tabla 3 (58 mg, 56% de rendimiento):

40

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,31 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 92

Preparación del compuesto 92 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxietyl)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

50

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-((2-metoxietyl)amino)etanol (77 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 92 en la tabla 3 (75 mg, 71% de rendimiento):

55

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 1,89 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 586,2 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 93

Preparación del compuesto 93 en la tabla 3 - 2-[4-[(7-[3-[ciclobutil(2-hidroxietyl)amino]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

65

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(ciclobutilamino)etanol (75 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 93 en la tabla 3 (49 mg, 47% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 2H);

5 MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

10 *Preparación del compuesto 94 en la tabla 3 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-((ciclopropilmetil)amino)etanol (75 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 94 en la tabla 3 (66 mg, 63% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,05 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,17 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,45 (m, 2H);

20 MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

25 *Preparación del compuesto 95 en la tabla 3 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-((ciclobutilmetil)amino)etanol (84 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 95 en la tabla 3 (70 mg, 66% de rendimiento):

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,91 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H);

35 MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

40 *Preparación del compuesto 96 en la tabla 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (64 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 96 en la tabla 3 (68 mg, 67% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,92 (m, 2H);

50 MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

55 *Preparación del compuesto 97 en la tabla 3 - 2-{4-[(7-{3-[alil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-(alilamino)etanol (66 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 97 en la tabla 3 (73 mg, 71% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,1 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,91 (m, 2H);

65 MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 98

Preparación del compuesto 98 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxi)etil]amino}propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol (85 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 98 en la tabla 3 (67 mg, 62% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,83 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 598,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

Preparación del compuesto 99 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](3,3,3-trifluoropropil)amino}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 60, pero partiendo de 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol (102 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 99 en la tabla 3 (80 mg, 72% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,67 (m, 6H), 1,94 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 624,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

Preparación del compuesto 100 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una mezcla 2:1 de 2-(4-[[7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida:2-(4-[[7-(2-bromoetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida como la sal de dihidrocloruro (0,15 g, ~0,3 mmoles), trietilamina (0,11 ml, 0,8 mmoles), (2*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,081 g, 0,8 mmoles) y yoduro de sodio (0,08 g, 0,53 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) se calentó a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y unas pocas gotas de metanol y después se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 1 hasta 12% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano. El producto obtenido se trituró con acetonitrilo y después con éter dietílico para dar el compuesto 100 en la tabla 3 (0,08 g, 54% de rendimiento) como un sólido de color beige:

RMN-¹H (DMSO d₆ a 373K): 10,18 (br s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (br s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,60 (m, 7H), 1,95 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

Preparación del compuesto 101 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(2-{4-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]piperazin-1-il]etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 2-(2-piperazin-1-iletoxi)etanol (0,09 ml, 0,53 mmoles), produjo el compuesto 101 en la tabla 3 (0,035 g, 31% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆ a 373K): 9,85 (s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,52 (m, 6H), 2,80 (m, 12H);

MS (+ve ESI): 627 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 625 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 102

Preparación del compuesto 102 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de piperidin-2-ilmetanol (0,08 g, 0,07 mmoles), produjo el compuesto 102 en la tabla 3 (0,04 g, 31% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆ a 373K): 9,85 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,25 (br s, 1H), 2,50 (m, 5H, en DMSO), 1,42 (m, 6H);

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 103

Preparación del compuesto 103 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi-1,1-dimetil)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,062 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 103 en la tabla 3 (0,075 g, 60% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 542 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 540 (M-H)⁻.

Ejemplo 104

Preparación del compuesto 104 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 2-piperazin-1-iletanol (0,091 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 104 en la tabla 3 (0,112 g, 83% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 583 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

Preparación del compuesto 105 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (0,08 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 105 en la tabla 3 (0,06 g, 46% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 106

Preparación del compuesto 106 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de piperidin-3-ilmetanol (0,08 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 106 en la tabla 3 (0,073 g, 56% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 107

Preparación del compuesto 107 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(2-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino]etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de (1-aminociclopentil)metanol (0,08 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 107 en la tabla 3 (0,069 g, 53% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 108

Preparación del compuesto 108 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[[7-{2-[4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-il]etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 3-piperazin-1-ilpropan-1-ol (0,101 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 108 en la tabla 3 (0,101 g, 74% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 597 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 595 (M-H)⁻.

Ejemplo 109

Preparación del compuesto 109 en la tabla 3 - 2-{4-[[7-{2-[ciclohexil(2-hidroxietil)amino]etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 2-(ciclohexilamino)etanol (0,1 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 109 en la tabla 3 (0,02 g, 15% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 596 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

Preparación del compuesto 110 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[[7-{2-[(2-hidroxietil)(propil)amino]etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (0,072 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 110 en la tabla 3 (0,032 g, 25% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 554 (M-H)⁻.

Ejemplo 111

Preparación del compuesto 111 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[[7-{2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (0,072 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 111 en la tabla 3 (0,11 g, 86% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 554 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 112

Preparación del compuesto 112 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((6-metoxi-7-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,069 g, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 112 en la tabla 3 (0,107 g, 84% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 552 (M-H)⁻.

Ejemplo 113

Preparación del compuesto 113 en la tabla 3 - 2-[4-[(7-[2-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino)etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de 2-(ciclobutilamino)etanol (0,15 g, 1,3 mmoles), produjo el compuesto 113 en la tabla 3 (0,086 g, 37% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,26 (br s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,34 (br s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (q, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,85 (t, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 114

Preparación del compuesto 114 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[2-[(2-hidroxi)etil](tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((6-metoxi-7-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida (0,17 g, 0,31 mmoles), glicolaldehído (0,028 g, 0,46 mmoles) y MP-triacetoxiborohidruro (2 mmoles/g, 0,39 g, 0,78 mmoles) en dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La resina se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano. El producto obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 114 en la tabla 3 (0,045 g, 24% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (br s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 3,39 (m, 4H, en H₂O), 2,97 (t, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,43 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 598 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 596 (M-H)⁻.

Ejemplo 115

Preparación del compuesto 115 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 100, pero partiendo de (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol (616 mg, 6,10 mmoles) y la purificación mediante cromatografía de fase inversa sobre sílice C-18, usando como eluyente un gradiente de agua/acetronitrilo/ácido trifluoroacético, dio el compuesto 115 en la tabla 3 (637 mg, 75% de rendimiento) como un sólido marrón pálido:

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s(br.), 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,32 (s (br.), 1H), 4,22 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,30 (m, (parcialmente oscurecida por H₂O), 2H), 3,17 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,35 (q, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 116

Preparación del compuesto 116 en la tabla 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 115, pero partiendo de 2-[(2*R*)-piperidin-2-il]etanol (6,0 mmoles), dio el compuesto 116 en la tabla 3 (604 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

10

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,39 (s (br.), 1H), 4,21 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,32 (m, 2H);

15

MS (+ve ESI): 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

Preparación del compuesto 117 en la tabla 3 - *N*-(2,3-Difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

20

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 115, pero partiendo de 2-[(2*S*)-piperidin-2-il]etanol (6,0 mmoles), dio el compuesto 117 en la tabla 3 (564 mg, 64% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,39 (s (br.), 1H), 4,21 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,32 (m, 2H);

30

MS (+ve ESI): 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

Preparación del compuesto 118 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

35

Se añadió 2-(propilamino)etanol (95 mg, 0,92 mmoles) a una disolución de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (103 mg, 0,23 mmoles) y yoduro de potasio (76 mg, 0,46 mmoles) en dimetilacetamida (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas en argón. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (1 ml) dando como resultado una precipitación. El sólido se recuperó por filtración, se disolvió en diclorometano:metanol (1:1), y la disolución se filtró a través de un filtro de teflón. El disolvente se evaporó, y el aceite residual se trituró en diclorometano:éter dietílico (1:1) para proporcionar el compuesto 118 en la tabla 4 (70 mg, 56% de rendimiento):

45

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,94 (t, 3H);

50

MS (+ve ESI): 540,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

Preparación del compuesto 119 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(isobutil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

55

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 118, pero partiendo de 2-(isobutilamino)etanol (107 mg, 0,92 mmoles), produjo el compuesto 119 en la tabla 4 (85 mg, 67% de rendimiento):

60

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,01 (d, 6H);

65

MS (+ve ESI): 554,2 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 120

Preparación del compuesto 120 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 118, pero partiendo de (2*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol (93 mg, 0,92 mmoles), produjo el compuesto 120 en la tabla 4 (83 mg, 67% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,79 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 538,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

Preparación del compuesto 121 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 118, pero partiendo de (2*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (73 mg, 0,72 mmoles), produjo el compuesto 121 en la tabla 4 (58 mg, 59% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,99 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,77 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 538,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

Preparación del compuesto 122 en la tabla 4 - 2-{4-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga a la descrita en el ejemplo 118, pero partiendo de 2-(ciclopentilamino)etanol (136 mg, 1,06 mmoles). Al terminar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se cargó directamente en una columna de cromatografía con gel de sílice. La elución con diclorometano seguida del incremento de la polaridad hasta diclorometano:metanol (20:1), y después diclorometano:metanol:amoníaco (20:1:0,1), produjo el compuesto 122 en la tabla 4 (75 mg, 63% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,31 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

Preparación del compuesto 123 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (178 mg, 2 mmoles), produjo el compuesto 123 en la tabla 4 (141 mg, 67% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,66 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,07 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 124

Preparación del compuesto 124 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 2-piperazin-1-iletanol (138 mg, 1,06 mmoles), produjo el compuesto 124 en la tabla 4 (78 mg, 65% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,26 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,38 (m, 12H), 1,92 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

Preparación del compuesto 125 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de piperidin-4-iletanol (230 mg, 2 mmoles), produjo el compuesto 125 en la tabla 4 (111 mg, 50% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,95 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,39 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

Preparación del compuesto 126 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 3-amino-3-metilbutan-1-ol (206 mg, 2 mmoles), produjo el compuesto 126 en la tabla 4 (89 mg, 41% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,65 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,76 (t, 2H), 1,26 (s, 6H);

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

Preparación del compuesto 127 en la tabla 4 - 2-{4-[(7-{3-[(2-cianoetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 3-[(2-hidroxietil)amino]propanonitrilo (véase Bell, J. A.; Kenworthy, C. Synthesis, 1971, 12, 650-652, 0,258 g, 2,00 mmoles), produjo el compuesto 127 en la tabla 4 (0,076 g, 48% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (1H, s), 9,89 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,33 (2H, d), 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,19 (3H, m), 7,14 (1H, s), 5,13 (2H, s), 4,37 (1H, t), 4,19 (2H, t), 3,48 (2H, m), 2,79 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,58 (3H, m), 1,90 (2H, m);

MS (+ve ESI): 551 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 549 (M-H)⁻.

Ejemplo 128

Preparación del compuesto 128 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una disolución de 2-(4-[(7-(3-cloropropoxi)-quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluoro-fenil)acetamida (0,060 g, 0,13 mmoles) en morfolina (20 ml) se calentó a 80°C durante 2 horas y después se dejó enfriar hasta

ES 2 301 981 T3

temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 128 en la tabla 4 (0,055 g, 81% de rendimiento) como un sólido blanco:

5 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,75 (m, 4H);

10 MS (+ve ESI): 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

15 *Preparación del compuesto 129 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (438 mg, 4,25 mmoles), produjo el compuesto 129 en la tabla 4 (290 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco:

20 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,16 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,00 (m, 2H);

25 MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻.

Ejemplo 130

30 *Preparación del compuesto 130 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 3-aminopropan-1-ol (0,33 ml, 4,25 mmoles), produjo el compuesto 130 en la tabla 4 (320 mg, 74% de rendimiento):

35 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,02 (quintete, 2H), 1,65 (quintete, 2H);

40 MS (+ve ESI): 512 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 510 (M-H)⁻.

Ejemplo 131

45 *Preparación del compuesto 131 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil](propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

50 Una mezcla de propionaldehído (0,020 ml, 0,31 mmoles), N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (0,160 g, 0,31 mmoles), ácido acético (0,020 ml, 0,31 mmoles) y MP-cianoborohidruro (2 mmoles/g, 0,024 g, 0,47 mmoles) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó entonces mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 131 en la tabla 4 (0,085 g, 49% de rendimiento):

55 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,32 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,60 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 0,84 (t, 3H);

60 MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 132

Preparación del compuesto 132 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[3-(3-hidroxi)propil]amino}propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de acetaldehído (0,034 g, 0,78 mmoles), *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[3-(3-hidroxi)propil]amino}propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (0,400 g, 0,78 mmoles), ácido acético (0,040 ml, 0,78 mmoles) y MP-cianoborohidruro (2 mmoles/g, 0,586 g, 1,17 mmoles) en metanol (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y después se evaporó para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 132 en la tabla 4 (0,250 g, 60% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,29 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,62 (m, 6H), 1,95 (t, 2H), 1,60 (quintete, 2H), 1,02 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻.

Ejemplo 133

Preparación del compuesto 133 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 1-(2-hidroxietil)piperazin-2-ona (0,226 g, 1,57 mmoles), produjo el compuesto 133 en la tabla 4 (0,186 g, 82% de rendimiento) como un sólido naranja pálido:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,29 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (m, 2H, parcialmente oscurecida por H₂O), 3,17 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,00 (quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 581 (M+H)⁺.

La 1-(2-hidroxietil)piperazin-2-ona usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- Una disolución de (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (4,71 g, 19,7 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió, gota a gota, a temperatura ambiente a una disolución agitada de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,94 g, 19,7 mmoles), hidróxido de potasio en polvo (1,32 g, 23,6 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (1,27 g, 3,94 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla se filtró y después se evaporó para dar un aceite viscoso incoloro que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metil-*tert*-butil-éter como eluyente para dar 4-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,42 g, 45% de rendimiento) como un aceite incoloro:

¹H-NMR (CDCl₃): 4,08 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

- Una mezcla de 4-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,4 g, 9,50 mmoles) y cloruro de hidrógeno (15 ml de una disolución 4 M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de 5% de metanol en diclorometano (30 ml), se basificó con una disolución 7 N de amoníaco en metanol y después se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano que contiene 0-5% de amoníaco 7 M en metanol para dar 1-(2-hidroxietil)piperazin-2-ona (0,708 g, 57% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,80 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,52 (br s, 2H).

Ejemplo 134

Preparación del compuesto 134 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((7-{3-(propilamino)propoxi}quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de propilamina (0,73 ml, 8,85 mmoles), produjo el compuesto 134 en la tabla 4 (0,54 g, 62% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,89 (t, 3H);

5 MS (+ve ESI): 496 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 494 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 135

Preparación del compuesto 135 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-([7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida

15 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de piperazina (0,761 g, 8,85 mmoles), produjo el compuesto 135 en la tabla 4 (0,68 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco:

20 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,80 (s, 8H), 2,42 (m, 2H), 1,95 (m, 2H);

25 MS (+ve ESI): 523 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 521 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 136

Preparación del compuesto 136 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-([7-(3-[glicolil(propil)amino]propoxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida

30 Una mezcla de N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-([7-(3-(propilamino)propoxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida (0,52 g, 1,05 mmoles), ácido glicólico (0,08 g, 1,05 mmoles), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,6 g, 1,58 mmoles) y diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,15 mmoles) en dimetilacetamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 3 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano. El producto obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 136 en la tabla 4 (0,29 g, 50% de rendimiento) como un sólido blanco:

40 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,22 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,82 (t, 3H);

45 MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 552 (M-H)⁻.

50 Ejemplo 137

Preparación del compuesto 137 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-([7-(3-(4-glicolilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida

55 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 136, pero partiendo de N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-([7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida (0,68 g, 1,3 mmoles), produjo el compuesto 137 en la tabla 4 (0,232 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco:

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 2,50 (t, 2H en DMSO), 2,38 (br s, 4H), 1,95 (m, 2H);

65 MS (-ve ESI): 579 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 138

Preparación del compuesto 138 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(3-[[*trans*-2-(hidroximetil)ciclohexil]amino]propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,25 g, 0,49 mmoles), hidrocloreuro de *trans*-2-(hidroximetil)ciclohexilamina (0,242 g, 1,5 mmoles) diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,5 mmoles) y yoduro de potasio (0,249 g, 1,5 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 80°C durante 1 hora y después a 125°C toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con una mezcla de 5 hasta 95% de acetonitrilo (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético) en agua (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y después se evaporaron hasta aproximadamente un cuarto de su volumen, y la disolución acuosa se basificó mediante adición, gota a gota, de hidróxido de sodio concentrado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se dejó secar al aire para dar el compuesto 138 en la tabla 4 (0,142 g, 51% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,26 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,47 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 3H), 0,80-1,35 (m, 5H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

Preparación del compuesto 139 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[[7-{3-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi}quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,738 g, 1,45 mmoles), (1 α ,5 α ,6 α)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-metanol (véase Synlett, 1996, 11, 1097-1099, 0,149 g, 1,32 mmoles), diisopropiletilamina (0,51 ml, 2,9 mmoles) y yoduro de potasio (0,241 g, 1,45 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 80°C durante 4 horas. Se añadió otra porción de diisopropiletilamina (0,25 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante otras 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano y se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 M en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 139 en la tabla 4 (0,320 g, 44% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,22-1,27 (m, 3H);

MS (+ve ESI): 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

Preparación del compuesto 140 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(3-[[*2R*]-2-hidroxi-1-propil]amino]propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de (*2R*)-1-aminopropan-2-ol (0,150 g, 2,0 mmoles). Después de la cromatografía, los sólidos obtenidos se trituraron con acetonitrilo caliente y después con éter dietílico para proporcionar el compuesto 140 en la tabla 4 (0,035 g, 14% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆ + ácido acético *d*₄): 8,54 (s, 1H), 8,30-8,40 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,77 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,03-3,14 (t, 2H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 2H), 1,11 (d, 3H);

MS (+ve ESI): 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

Preparación del compuesto 141 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(3-[[*1S*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 140, pero partiendo de (*2S*)-2-aminopropan-1-ol (0,150 g, 2,0 mmoles), produjo el compuesto 141 en la tabla 4 (0,090 g, 35% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆ + ácido acético d₄): 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,11-7,25 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,66 (dd, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,20 (d, 3H);

5 MS (+ve ESI): 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

10 *Preparación del compuesto 142 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-{[(7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,25 g, 0,49 mmoles), diisopropiletílamina (0,171 ml, 0,98 mmoles), 2-amino-2-metilpropanol (0,13 g, 1,47 mmoles) y yoduro de potasio (0,16 g, 0,98 mmoles) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 75°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de dimetilsulfóxido:acetonitrilo:agua (7:2:1,3 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El producto se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 142 en la tabla 4 (0,23 g, 90% de rendimiento) como un sólido de color crema.

25 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 4H) en DMSO, 1,95 (m, 2H), 1,0 (m, 6H);

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻.

30 Ejemplo 143

35 *Preparación del compuesto 143 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2,3-dihidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 142, pero partiendo de (+/-)-3-amino-1,2-propanodiol (0,16 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 143 en la tabla 4 (0,05 g, 19% de rendimiento):

40 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,6 (m, 1H), 1,90 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 528 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 526 (M-H)⁻.

45 Ejemplo 144

50 *Preparación del compuesto 144 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{[2-(2-hidroxi)etoxi]etil}amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,25 g, 0,49 mmoles), diisopropiletílamina (0,171 ml, 0,98 mmoles), 2-(2-amino)etoxi-etanol (0,155 g, 1,47 mmoles) y yoduro de potasio (0,16 g, 0,98 mmoles) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 75°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido:acetonitrilo:agua (7:2:1,3 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y después se secó a vacío a 60°C para dar el compuesto 144 en la tabla 4 (0,195 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco:

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,90 (m, 2H);

65 MS (+ve ESI): 542 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 540 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 145

Preparación del compuesto 145 en la tabla 4 - 2-[4-({7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 144, pero partiendo de 1-acetilpiperazina (0,188 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 145 en la tabla 4 (0,25 g, 91% de rendimiento):

10

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,90 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 565 (M+H)⁺

15

MS (-ve ESI): 563 (M-H)⁻.

Ejemplo 146

20 Preparación del compuesto 146 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propoxi}quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 144, pero partiendo de (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amina (0,152 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 146 en la tabla 4 (0,19 g, 73% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,0 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H);

30

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 536 (M-H)⁻.

35 Ejemplo 147

Preparación del compuesto 147 en la tabla 4 - 2-[4-({7-[3-(alilamino)propoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

40

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 142, pero partiendo de alilamina (0,084 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 147 en la tabla 4 (0,117 g, 48% de rendimiento):

45

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,0 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,15 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 494 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 492 (M-H)⁻.

50

Ejemplo 148

55 Preparación del compuesto 148 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{{7-(3-[[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]propoxi}quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 144, pero partiendo de (+/-)valinol (0,152 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 148 en la tabla 4 (0,137 g, 52% de rendimiento):

60

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,50 (br s, 1H), 0,85 (m, 6H);

MS (+ve ESI): 540(M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 149

Preparación del compuesto 149 en la tabla 4 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-([7-(3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino]propoxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 144, pero partiendo de [(5-metilisoxazol-3-il)metil]amina (0,166 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 149 en la tabla 4 (0,124 g, 46% de rendimiento):

10

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (br s, 1H), 1,90 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 549 (M+H)⁺

15

MS (-ve ESI): 547 (M-H)⁻.

Ejemplo 150

20 Preparación del compuesto 150 en la tabla 4 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 144, pero partiendo de tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,150 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 150 en la tabla 4 (0,149 g, 56% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (br s, 1H), 1,20 (m, 2H);

30

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 536 (M-H)⁻.

35 Ejemplo 151 y 152

Preparación del compuesto 151 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida y del compuesto 152 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-([7-(3-hidroxipropoxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida

40

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 144, pero partiendo de (3S)-pirrolidin-3-ilmetanol (0,150 g, 1,47 mmoles), produjo el compuesto 151 en la tabla 4 que eluyó en primer lugar (0,075 g, 28% de rendimiento):

45

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,30 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,50 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,40 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺

50

MS (-ve ESI): 536 (M-H)⁻.

y el compuesto 152 en la tabla 4 que eluyó en segundo lugar (0,027 g, 12% de rendimiento):

55

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 1,95 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 453 (M-H)⁻.

60

El (3S)-pirrolidin-3-ilmetanol usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

65

- Se disolvió (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,9 g, 4,48 mmoles) en diclorometano (10 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se coevaporó con tolueno. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), y después se añadió carbonato macroporoso (3 g), y la mezcla heterogénea se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente para dar una mezcla de pH 9. La

ES 2 301 981 T3

mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (3*S*)-pirrolidin-3-ilmetanol como un aceite que se usó sin purificación adicional:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 3,25 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 101 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 153

*Preparación del compuesto 153 en la tabla 4 - 2-(4-{{7-(3-aminopropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida*

15 Se disolvió *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (0,214 g, 0,37 mmoles) en etanol (10 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (2,2 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con una mezcla de dimetilsulfóxido:acetonitrilo:agua (7:2:1,3 ml) y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo, usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 60°C para dar el compuesto 153 en la tabla 4 (0,086 g, 52% de rendimiento) como un sólido blanco:

25 RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,0 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,80 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 454 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 452(M-H)⁻.

30

La *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

35 a) Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,25 g, 0,49 mmoles), ftalimida potásica (0,109 g, 0,59 mmoles), carbonato de potasio (0,081 g, 0,59 mmoles) y yoduro de potasio (0,098 g, 0,59 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) se calentó a 75°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso a la mezcla, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, con acetonitrilo y después con éter dietílico para dar *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (0,214 g, 75% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,0 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,85 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,15 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 584 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 582(M-H)⁻.

50

Ejemplo 154

*Preparación del compuesto 154 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-{{7-[3-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi]quinazolin-4-il}amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida*

55

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 144, pero partiendo de (3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (0,150 g, 1,0 mmol) produjo el compuesto 154 en la tabla 4 (0,138 g, 50% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,0 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺

65 MS (-ve ESI): 552(M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 155

Preparación del compuesto 155 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-{[7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,20 g, 0,38 mmoles), trietilamina (0,15 ml, 1,13 mmoles), 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (0,117 g, 1,13 mmoles) y yoduro de potasio (0,126 g, 0,76 mmoles) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y después se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano. El producto obtenido se trituró con acetonitrilo y después con éter dietílico para dar el compuesto 155 en la tabla 4 (0,089 g, 65% de rendimiento) como un sólido de color crema:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,28 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,50 (s, 2H en DMSO), 0,97 (s, 6H);

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻.

Ejemplo 156

Preparación del compuesto 156 en la tabla 4 - 2-{4-[(7-{2-[ciclohexil(2-hidroxi)etil]amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 155, pero partiendo de 2-(ciclohexilamino)etanol (0,162 g, 1,13 mmoles), produjo el compuesto 156 en la tabla 4 (0,045 g, 21% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆ a 373K): 9,89 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,08 (t, 2H en agua), 2,82 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,65 (d, 1H), 1,32 (m, 6H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 564 (M-H)⁻.

Ejemplo 157

Preparación del compuesto 157 en la tabla 4 - 2-{4-[(7-{2-(ciclopropilamino)etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 155, pero partiendo de ciclopropilamina (0,4 g, 6,8 mmoles), produjo el compuesto 157 en la tabla 4 (0,18 g, 44% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 0,70 (d, 4H);

MS (+ve ESI) 480 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 478 (M-H)⁻.

Ejemplo 158

Preparación del compuesto 158 en la tabla 4 - 2-{4-[(7-{2-(ciclobutilamino)etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 155, pero partiendo de ciclobutilamina (0,5 g, 6,8 mmoles), produjo el compuesto 158 en la tabla 4 (0,225 g, 54% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39(d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 494 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 492 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 159

Preparación del compuesto 159 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)etoxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 155, pero partiendo de 4-aminotetrahydro-2H-pirano (0,68 g, 6,8 mmoles), produjo el compuesto 159 en la tabla 4 (0,078 g, 18% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39(d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,34 (2H en agua), 3,00 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,28 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 524 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 522 (M-H)⁻.

Ejemplo 160

Preparación del compuesto 160 en la tabla 4 - 2-[4-({7-[2-(ciclopentilamino)etoxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 155, pero partiendo de ciclopentilamina (1,9 g, 22,4 mmoles), produjo el compuesto 160 en la tabla 4 (0,640 g, 45% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38(d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,34 (1 H en agua), 3,13 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m, 4H);

MS (+ve ESI) 508 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 506 (M-H)⁻.

Ejemplo 161

Preparación del compuesto 161 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[2-[(2-hidroxietil)(tetrahydro-2H-pirano-4-il)amino]etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 155, pero partiendo de 2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)etanol (0,569 g, 3,93 mmoles), produjo el compuesto 161 en la tabla 4 (0,391 g, 53% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,76 (m, 1 H), 2,65 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺.

El 2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)etanol usado como un material de partida, se preparó según lo siguiente:

- Una mezcla de etanolamina (1,76 ml, 0,029 mmoles) y tetrahydro-4H-pirano-4-ona (3,5 g, 0,035 mmoles) en etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y después se añadió lentamente borohidruro de sodio (1,33 g, 0,035 mmoles) durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante otros 15 minutos, y después se añadió agua (10 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 15% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar 2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)etanol (1,25 g, 30% de rendimiento) como un aceite claro:

RMN-¹H (CDCl₃): 4,00 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,43 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 146 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 162

Preparación del compuesto 162 en la tabla 4 - 2-[4-[(7-{2-[ciclopentil(2-hidroxi)etil]amino}etoxi)-quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-[[7-(2-cloroeto)xi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,25 g, 0,47 mmoles), trietilamina (0,2 ml, 1,41 mmoles), 2-(ciclopentilamino)etanol (0,121 g, 0,094 mmoles) y yoduro de potasio (0,156 g, 0,94 mmoles) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con dimetilacetamida y después se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con una mezcla de 5 hasta 95% de acetonitrilo (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético) en agua (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético). Las fracciones que contienen el producto se concentraron hasta la mitad de su volumen, y después se añadió carbonato de sodio (1,5 g). El precipitado resultante se filtró y se secó para dar el compuesto 162 en la tabla 4 (0,027 g, 10% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,14 (m, 1 H en agua), 2,91 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,34 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552(M+H)⁺

MS (-ve ESI): 550 (M-H)⁻.

El 2-(ciclopentilamino)etanol usado como un material de partida, se preparó según lo siguiente:

a) Una mezcla de etanolamina (4 ml, 0,066 mmoles) y ciclopentanona (6,85 ml, 0,08 mmoles) en etanol (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en hielo y después se añadió lentamente borohidruro de sodio (3,04 g, 0,08 mmoles) durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante otros 15 minutos y después se añadió agua (10 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante destilación a vacío para dar 2-(ciclopentilamino)etanol (3 g, 35% de rendimiento) como un aceite claro:

RMN-¹H (CDCl₃): 3,63 (t, 2H), 3,07 (quintete, 1H), 2,77 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,34 (m, 2H).

Ejemplo 163

Preparación del compuesto 163 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 162, pero partiendo de (2R)-pirrolidin-2-ilmelanol (0,16 g, 1,6 mmoles) para dar el compuesto 163 en la tabla 4 (0,105 g, 37% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆ + CD₃COOH): 8,90 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,66 (m, 7H), 1,92 (m, 4H);

MS (+ve ESI) 524 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 522 (M-H)⁻.

Ejemplo 164

Preparación del compuesto 164 en la tabla 4 - 2-[4-[(7-{2-[ciclopropil(2-hidroxi)etil]amino}etoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una mezcla de 2-[4-((7-[2-(ciclopropilamino)-etoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,15 g, 0,31 mmoles), glicolaldehído (0,028 g, 0,46 mmoles) y MP-triacetoxiborohidruro (2 mmoles/g, 0,39 g, 0,78 mmoles) en dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano. El producto obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 164 en la tabla 4 (0,065 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo:

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (t, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,00 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,37 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 524 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 165

Preparación del compuesto 165 en la tabla 4 - 2-[4-[(7-[2-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 164, pero partiendo de 2-[4-[(7-[2-(ciclobutilamino)etoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,13 g, 0,26 mmoles), produjo el compuesto 165 en la tabla 4 (0,072 g, 52% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35(d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,23 (1H en agua), 2,88 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

Preparación del compuesto 166 en la tabla 4 - 2-[4-[(7-[2-[ciclopentil(3-hidroxi)propil]amino]etoxi]-quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una mezcla de 2-[4-[(7-[2-(ciclopentilamino)-etoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,15 g, 0,296 mmoles), carbonato de potasio (0,121 g, 0,88 mmoles), 3-cloropropanol (0,075 ml, 0,088 mmoles) y yoduro de potasio (0,098 g, 0,59 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y unas pocas gotas de metanol, y después se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N) en diclorometano. El producto obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 166 en la tabla 4 (0,022 g, 13% de rendimiento) como un sólido de color amarillo:

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,26 (br s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,34 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 564 (M-H)⁻.

Ejemplo 167

Preparación del compuesto 167 en la tabla 4 - 2-[4-[(7-[2-[ciclopentil(glicol)oil]amino]etoxi]quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una mezcla de 2-[4-[(7-[2-(ciclopentilamino)-etoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,15 g, 0,3 mmoles), ácido glicólico (0,023 g, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,171 g, 0,45 mmoles) y diisopropiletilamina (0,156 ml, 0,9 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y después se purificó primero mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N) en diclorometano y después mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con una mezcla de 5 hasta 95% de acetonitrilo (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético) y agua (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético), para dar el compuesto 167 en la tabla 4 (0,038 g, 22% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN-¹H (DMSO d₆ a 373K): 9,86 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,20 (1H en agua), 1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,56 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 566 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 564 (M-H)⁻.

Ejemplo 168

Preparación del ejemplo 168 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-[2-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi]quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

Se añadió MP-cianoborohidruro de sodio (2,0 mmoles/g, 0,363 g, 0,726 mmoles) a una mezcla de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-(2-oxo)etoxi]quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida (0,202 g, 0,46 mmoles), ácido acético

ES 2 301 981 T3

(0,039 ml, 0,68 mmoles), [(2*S*)-1-metilpiperazin-2-il]metanol (0,089 g, 0,68 mmoles) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió bicarbonato de sodio (0,049 g, 0,58 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró, y el polímero del residuo se lavó exhaustivamente con metanol. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 3 hasta 10% de amoníaco 7 N en metanol en diclorometano, para dar el compuesto 168 en la tabla 4 (0,086 g, 34% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,28 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,25-3,43 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,96 (t, 1H);

MS (+ve ESI): 553 (M+H)⁺.

El [(2*S*)-1-metilpiperazin-2-il]metanol usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Una disolución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1 M, 22,0 ml, 22,0 mmoles) se añadió, gota a gota, a una disolución de ácido (2*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (véase el documento US5348955, 1,007 g, 4,38 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriado hasta -15°C. La mezcla se dejó calentar hasta 15°C durante 1,5 horas y después se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y después se añadió agua (0,4 ml), gota a gota, seguido de una disolución diluida de hidróxido de sodio (1 M, 0,4 ml) y una porción adicional de agua (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se dejó reposar toda la noche. El precipitado resultante se filtró, y el residuo se lavó con éter dietílico. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 M en metanol) en diclorometano, para dar [(2*S*)-1-metilpiperazin-2-il]metanol (0,3802 g, 67% de rendimiento):

RMN-¹H (CDCl₃): 3,88 (dd, 1H), 3,46 (dd, 1H), 2,79-2,96 (m, 4H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,00-2,15 (m, 4H);

RMN-¹³C (CDCl₃): 43,1, 46,3, 49,0, 56,2, 61,6, 63,6.

La *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[(7-(2-oxoetoxi)-quinazolin-4-il]amino})-1*H*-pirazol-1-il]acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Una disolución de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[(7-(2,2-dimetoxietoxi)quinazolin-4-il]amino})-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (0,104 g, 0,21 mmoles) en una disolución diluida de ácido clorhídrico (1 M, 1 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a reflujo durante 10 horas.

La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se filtró. El sólido filtrado se trituró con tetrahidrofurano y después se secó a vacío para dar *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[(7-(2-oxoetoxi)quinazolin-4-il]amino})-1*H*-pirazol-1-il]acetamida como una mezcla aproximadamente 1:1 de aldehído:hemicetal (0,080 g, 87% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional:

MS (+ve ESI): 457 (M+H₂O+H)⁺.

Ejemplo 169

Preparación del ejemplo 169 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il]amino})-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 168, pero partiendo de (2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidina (0,016 g, 0,158 mmoles), produjo el compuesto 169 en la tabla 4 (0,0395 g, 48% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,19-3,33 (m, 2H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 524 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 170

Preparación del ejemplo 170 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 168, pero partiendo de [(2*R*)-4-metilpiperazin-2-il]metanol (Synlett., 1996, 143-144, 0,089 g, 0,68 mmoles), produjo el compuesto 170 en la tabla 4 (0,050 g, 20% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,20-3,45 (en H₂O), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,72-2,87 (m, 2H), 2,60 (d, 1H), 2,20-2,49 (en DMSO), 2,13 (s, 3H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

Preparación del ejemplo 171 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 168, pero partiendo de piperidin-4-ilmetanol (0,079 g, 0,69 mmoles), produjo el compuesto 171 en la tabla 4 (0,040 g, 16% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,37 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,63 (d, 2H), 1,26-1,38 (m, 1H), 1,06-1,19 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 172

Preparación del ejemplo 172 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 168, pero partiendo de 2-piperidin-4-iletanol (0,088 g, 0,68 mmoles), produjo el compuesto 172 en la tabla 4 (0,098 g, 39% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,13-7,27 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,39-3,45 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,01 (t, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,30-1,39 (m, 3H), 1,07-1,21 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

Preparación del ejemplo 173 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 168, pero partiendo de 2-aminoetanol (0,042 g, 0,69 mmoles), produjo el compuesto 173 en la tabla 4 (0,011 g, 5% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,68 (t, 2H);

MS (+ve ESI): 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

Preparación del ejemplo 174 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[7-(2-[[*trans*-2-(hidroximetil)ciclohexil]amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 168, pero partiendo de hidrocloreto de *trans*-2-(hidroximetil)ciclohexilamina (0,113 g, 0,68 mmoles), produjo el compuesto 174 en la tabla 4 (0,041 g, 16% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,48 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,28 (td, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 0,80-1,38 (m, 5H);

5

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

10

Preparación del compuesto 175 en la tabla 4 -N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

15

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de etanolamina (0,15 ml, 1,90 mmoles), produjo el compuesto 175 en la tabla 4 (0,125 g, 66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,62 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,00 (br s, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,98 (quintete, 2H);

20

MS (+ve ESI): 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

25

Preparación del compuesto 176 en la tabla 4 -N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[[7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

30

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de pirrolidina (0,059 g, 0,39 mmoles), produjo el compuesto 176 en la tabla 4 (0,110 g, 56% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,30 (br s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,15 (m, 10H), 2,08 (m, 2H);

35

MS (+ve ESI): 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

40

Preparación del compuesto 177 en la tabla 4 -N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

45

Una mezcla de carbonato de cesio (0,122 g, 0,38 mmoles), N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (0,150 g, 0,38 mmoles) y yoduro de metilo (0,054 g, 0,38 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se trituró entonces con acetonitrilo para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo, usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto 177 en la tabla 4 (0,026 g, 17% de rendimiento):

50

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,64 (s, 3H);

55

MS (+ve ESI): 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

60

Preparación del compuesto 178 en la tabla 4 -N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

65

Una mezcla de la sal de hidrocloreto de 2-{4-[(7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,5 g, 0,98 mmoles), N-N-diisopropiletilamina (0,342 ml, 1,97 mmoles), 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)etanol (0,285 g, 1,97 mmoles) y yoduro de potasio (0,326 g, 1,97 mmoles) en dimetilacetamida (4 ml) se calentó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido:acetonitrilo:agua (7:2:1,3 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo, usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. El eluyente se concentró a presión

ES 2 301 981 T3

reducida y se basificó con carbonato de sodio acuoso. El producto se filtró, se lavó con agua y después se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 178 en la tabla 4 (0,308 g, 54% de rendimiento) como un sólido de color crema.

5 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 2,75-2,60 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 582 (M+H)⁺

10 MS (-VE ESI): 580 (M-H)⁻.

Ejemplo 179

15 *Preparación del compuesto 179 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il}propoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una mezcla de la sal de hidrocloreto de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,5 g 0,98 mmoles), N-N-diisopropiletilamina (1,37 ml, 7,86 mmoles), hidrocloreto de 2-[(2R)-piperidin-2-il]etanol (0,57 g, 3,94 mmoles) y yoduro de potasio (0,652 g, 3,94 mmoles) en dimetilacetamida (4 ml) se calentó a 80°C durante 32 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido:acetonitrilo:agua (7:2:1,6 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo, usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. El eluyente se concentró a presión reducida y se basificó con carbonato de sodio acuoso. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 40°C durante 16 horas, para dar el compuesto 179 en la tabla 4 (0,228 g, 41% de rendimiento) como un sólido de color crema.

30 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,30 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,30 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 566 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 180

Preparación del compuesto 180 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il}propoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il}acetamida

40 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 179, pero partiendo de hidrocloreto de 2-[(2S)-piperidin-2-il]etanol (0,057 g, 3,94 mmoles), dio el compuesto 180 en la tabla 4 (0,280 g, 50% de rendimiento) como un sólido de color crema.

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,30 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,30 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 566 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 181

55 *Preparación del compuesto 181 en la tabla 4 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 179, pero partiendo de [(2R)-4-metilpiperazin-2-il]metanol (0,216 g, 1,66 mmoles), dio el compuesto 181 en la tabla 4 (0,161 g, 34% de rendimiento) como un sólido de color crema.

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,15 (m, 3H), 1,80 (m, 3H);

65 MS (+VE ESI): 567 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 565 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 182

Preparación del compuesto 182 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de la sal de hidrocloreto de 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,550 g, 1,08 mmoles), *N*-*N*-diisopropiletilamina (0,376 ml, 2,16 mmoles), [(2*S*)-1-metilpiperazin-2-il]metanol (0,281 g, 2,16 mmoles) y yoduro de potasio (0,356 g, 2,16 mmoles) en dimetilacetamida (4 ml) se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido:acetonitrilo:agua (7:2:1,6 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo, usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. El eluyente se concentró a presión reducida y se basificó con carbonato de sodio acuoso. El producto se extrajo en 10% de metanol en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 182 en la tabla 4 (0,466 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,10 (bs, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,40 (bs, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H);

MS (-VE ESI): 565 (M-H)⁻.

Ejemplo 183

Preparación del compuesto 183 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 179, pero partiendo de (2*R*)-morfolin-2-ilmetanol (0,200 g, 1,71 mmoles), dio el compuesto 183 en la tabla 4 (0,161 g, 34% de rendimiento) como un sólido de color crema.

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,30 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,0 (m, 3H), 1,75 (m, 1H);

MS (-VE ESI): 552 (M-H)⁻.

Ejemplo 184

Preparación del compuesto 184 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 179, pero partiendo de (3*S*)-morfolin-3-ilmetanol (0,567 g, 4,84 mmoles), dio el compuesto 184 en la tabla 4 (0,292 g, 27% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,25-7,04 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,75-3,55 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,0-2,85 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,50 (4H, m en DMSO), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,0-1,80 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 554 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 552 (M-H)⁻.

Ejemplo 185

Preparación del compuesto 185 en la tabla 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-(glicoloilamino)propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de 2-(4-[[7-(3-aminopropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,15 g, 0,33 mmoles), ácido hidroxiacético (0,033 g, 0,43 mmoles), *N*-*N*-diisopropiletilamina (0,115 ml, 0,66 mmoles) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,164 g, 1,97 mmoles) en dimetilacetamida (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido:acetonitrilo:agua (7:2:1,3 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo, usando un gradiente de 5 hasta 70% durante 25 minutos. El eluyente se concentró a presión reducida y se basificó con carbonato de sodio acuoso. El producto se filtró, se lavó con agua y después se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 185 en la tabla 4 (0,055 g, 32% de rendimiento) como un sólido de color crema.

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70(m, 1H), 7,30-7,05 (m, 4H), 5,50 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,0 (m, 2H);

5 MS (+VE ESI): 512 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 510 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 186

Preparación del compuesto 186 en la tabla 5 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

15 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 122, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (129 mg, 1,25 mmoles) y 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (113 mg, 0,25 mmoles), produjo el compuesto 186 en la tabla 5 (60 mg, 46% de rendimiento):

20 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,50 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,26 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,81 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 187

Preparación del compuesto 187 en la tabla 5 - 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida

30 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (111 mg, 1,25 mmoles), produjo el compuesto 187 en la tabla 5 (40 mg, 32% de rendimiento):

35 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,58 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 0,98 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 508 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 188

Preparación del compuesto 188 en la tabla 5 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

45 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (126 mg, 1,25 mmoles), produjo el compuesto 188 en la tabla 5 (101 mg, 78% de rendimiento):

50 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,92 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,40 (br s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,58 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 189

Preparación del compuesto 189 en la tabla 5 - N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

60 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de piperidin-4-ilmetanol (144 mg, 1,25 mmoles), produjo el compuesto 189 en la tabla 5 (122 mg, 92% de rendimiento):

65 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,50 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,54 (br s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,30 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 534 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 190

Preparación del compuesto 190 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de 3-amino-3-metilbutan-1-ol (129 mg, 1,25 mmoles), produjo el compuesto 190 en la tabla 5 (105 mg, 81% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,51 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (t, 2H), 1,22 (s, 6H);

MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

Preparación del compuesto 191 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de 2-(2-hidroxietyl)piperidina (0,258 g, 2,00 mmoles), produjo el compuesto 191 en la tabla 5 (0,150 g, 77% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆, 373K): 10,19 (1 H, s), 9,63 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,33 (1 H, d), 8,27 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,52 (1 H, d), 7,33 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,86 (1 H, m), 5,02 (2H, s), 4,21 (2H, t), 3,50 (2H, m), 2,74 (2H, m), 2,54 (1 H, m), 2,01 (3H, m), 1,84 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,59 (5H, m), 1,39 (2H, m);

MS (+ve ESI): 548 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 546 (M-H)⁻.

Ejemplo 192

Preparación del compuesto 192 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de 2-piperazin-1-iletanol (0,26 ml, 2,15 mmoles), produjo el compuesto 192 en la tabla 5 (0,214 g, 91% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,27 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,28 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,35 (m, 16H);

MS (+ve ESI): 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

Preparación del compuesto 193 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)-(tetrahydrofuran-3-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Se disolvió 2-{4-[(7-{3-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi}etyl)(tetrahydrofuran-3-il)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida (0,110 g, 0,16 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y después se añadió una disolución de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio en tetrahydrofurano (disolución 1 M, 0,8 ml, 0,8 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, se añadió otra porción de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio en tetrahydrofurano (disolución 1 M, 0,64 ml, 0,64 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano que contiene 2% de amoníaco 7 N en metanol. El producto obtenido se trituró con acetonitrilo para dar el compuesto 193 en la tabla 5 (0,028 g, 32% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,51 (1 H, s), 9,90 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,33 (2H, d), 7,78 (1 H, s), 7,58 (1 H, d), 7,34 (2H, m), 7,21 (1 H, d), 7,16 (1 H, s), 6,90 (1 H, t), 5,05 (2H, s), 4,37 (1 H, t), 4,18 (2H, t), 3,81 (1 H, m), 3,69 (1 H, m), 3,57 (1 H, m), 3,45 (4H, m), 2,62 (3H, m), 1,92 (3H, m), 1,72 (1 H, m);

MS (+ve ESI): 550 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 548 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

La 2-{4-[(7-{3-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-etil)(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Una disolución de tetrahidrofuran-3-amina (véase el documento WO 98/08855, 0,500 g, 4,04 mmoles) y acetato de sodio (0,331 g, 4,04 mmoles) en una mezcla 1:3 de metanol y tetrahidrofurano (60 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esto, se añadió (*tert*-butildimetilsilaniloxi)acetaldehído (2,112 g, 12,12 mmoles) seguido de ácido acético glacial (1,456 g, 24,24 mmoles) y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,568 g, 12,12 mmoles) en 5 porciones durante 3 minutos (PRECAUCIÓN: efervescencia vigorosa), y la suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar una pasta marrón espesa, que se disolvió en diclorometano (20 ml), y a esto se añadió una disolución de amoníaco en metanol (disolución 7 M, 25 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se evaporó a presión reducida para dar una pasta naranja que se trituró con diclorometano (50 ml) y se filtró a través de Celite. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar una goma marrón que se disolvió en metil-*tert*-butil-éter (3 ml) y después se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando, como eluyente metil-*tert*-butil-éter, para dar *N*-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)tetrahidrofuran-3-amina (0,446 g, 48% de rendimiento) como un aceite marrón:

RMN-¹H (CDCl₃): 3,68 (8H, m), 2,68 (2H, m), 2,04 (1 H, m), 1,73 (1 H, m), 0,82 (9H, s), 0,00 (6H, s).

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de *N*-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)tetrahidrofuran-3-amina (0,446 g, 1,81 mmoles), produjo 2-{4-[(7-{3-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,112 g, 39% de rendimiento):

RMN-¹H (CDCl₃): 11,01 (1 H, br s), 9,79 (1 H, br s), 8,70 (1 H, d), 8,63 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,58 (1 H, d), 7,51 (1 H, s), 7,30 (2H, d), 7,24 (1 H, m), 6,78 (1 H, m), 5,09 (2H, s), 4,33 (1 H, m), 4,14 (2H, m), 3,96 (2H, t), 3,88 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,34 (1 H, br s), 3,13 (2H, m), 2,32 (5H, m), 0,92 (9H, s), 0,11 (6H, s);

MS (+ve ESI): 664 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 662 (M-H)⁻.

Ejemplo 194

*Preparación del compuesto 194 en la tabla 5 - N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida*

Una disolución de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,060 g, 0,13 mmoles) en morfolina (20 ml) se calentó a 80°C durante 2 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar un sólido marrón, que se lavó con agua, se secó y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 194 en la tabla 5 (0,052 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,72 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,35 (quintete, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,98 (quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 506 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 504 (M-H)⁻.

Ejemplo 195

*Preparación del compuesto 195 en la tabla 5 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida*

Una disolución de (2*S*)-2-[(4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,332 g, 0,59 mmoles) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 195 en la tabla 5 (0,355 g, 87% de rendimiento) como la sal de di-trifluoroacetato:

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,17 (br s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 8,91 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,12 (s,

ES 2 301 981 T3

2H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (br m, 1H), 3,28 (br m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,83 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 462 (M+H)⁺.

El(2*S*)-2-[(4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,4 mmoles) a una disolución de (2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 1,24 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,167 g, 1,4 mmoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (0,051 g, 0,42 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,033 ml, 0,42 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 3:1 hasta 1:1 de *iso*-hexano:acetato de etilo para proporcionar (2*S*)-2-[(metilsulfonil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,325 g, 94% de rendimiento):

RMN-¹H (CDCl₃): 4,28 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,92 (m, 4H).

- b) Una disolución de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (0,590 g, 0,97 mmoles), carbonato de cesio (1,95 g, 5,98 mmoles) y (2*S*)-2-[(metilsulfonil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,325 g, 1,16 mmoles) en dimetilacetamida (10 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó *a vacío* para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con 5 hasta 7% de metanol en diclorometano dio (2*S*)-2-[(4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,332 g, 61% de rendimiento) como un sólido marrón claro.

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,51 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,30 (m, 2H en agua), 1,97 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,42 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 562 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

*Preparación del compuesto 196 en la tabla 5 -N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-1-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida*

Una disolución de fluoruro de tetra-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,5 ml, 0,5 mmoles) se añadió a una disolución de 2-{4-[(7-[(2*S*)-1-(2-{[*terc*-butil(dimetil)-sili]oxi]etil]pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,055 g, 0,09 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar una película amarilla que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con 5 hasta 10% de metanol y después 10% de metanol que contiene amoníaco 7 M, dio el compuesto del título como una película incolora que se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmoles). El disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 196 en la tabla 5 como la sal de dihidrocloruro (0,027 g, 52% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 12,06 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 8,96 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,89 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 506 (M+H)⁺.

La 2-{4-[(7-[(2*S*)-1-(2-{[*terc*-butil(dimetil)sili]oxi]etil]pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida usada como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,11 g, 0,52 mmoles) a una mezcla de bis(trifluoroacetato) de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (0,20 g, 0,29 mmoles) y (*terc*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (0,10 ml, 0,52 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y metanol (3 ml) que contiene una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 g, 1,04 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 g, 1,04 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en disolución de hidróxido de sodio (1 M, 50 ml) y se extrajo con diclorometano.

ES 2 301 981 T3

La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar una película amarilla que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con 5 hasta 10% de metanol en diclorometano dio 2-[4-[(7-[[[(2S)-1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-etil]pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,055 g, 31% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 197

*Preparación del compuesto 197 en la tabla 5 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-[[[(2S)-1-glicololpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida*

15 Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,017 ml, 0,16 mmoles) a una disolución de bis(trifluoroacetato) de *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-[[[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (0,112 g, 0,16 mmoles) y trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó, y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2 M, 0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se evaporó, 20 y el residuo se sometió a ultrasonidos en agua (5 ml) y después se filtró. El sólido se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto 197 en la tabla 5 (0,029 g, 35% de rendimiento):

25 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,55 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,56 y 4,37 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,40 (m, 2H en agua), 1,98 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 198

*Preparación del compuesto 198 en la tabla 5 - N-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida*

35 Una disolución de 3-[[[4-[(1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,435 g, 0,78 mmoles) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó, y el residuo se agitó en éter dietílico (25 ml) y después se filtró y se secó en nitrógeno para proporcionar el compuesto 198 en la tabla 5 (0,537 g, 100% de rendimiento):

40 RMN-¹H (DMSO d₆): 11,43 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,97 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,83 (m, 1H);

45 MS (+ve ESI): 462 (M+H)⁺.

El 3-[[[4-[(1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

50 a) Se añadió, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,39 ml, 5,0 mmoles) a una disolución de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,51 g, 2,5 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,61 g, 5,0 mmoles) en diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con una mezcla de 3:1 hasta 1:1 de *iso*-hexano:acetato de etilo produjo 3-[[[4-[(1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

55 RMN-¹H (CDCl₃): 4,16 (m, 2H), 3,28-3,61 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

60 b) Una mezcla de *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (0,59 g, 1,2 mmoles), carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmoles) y 3-[[[4-[(1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (se suponen 1,3 mmoles) en dimetilacetamida (10 ml) se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4 hasta 7% de metanol en diclorometano, para proporcionar 3-[[[4-[(1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,435 g, 65% de rendimiento):

65 MS (+ve ESI): 562 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 199

Preparación del compuesto 199 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-[[1-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-3-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,23 g, 1,1 mmoles) a una mezcla de bis(trifluoroacetato) de *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (0,30 g, 0,44 mmoles) y (*tert*-butildimetilsililo)acetaldehído (0,20 ml, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) y metanol (3 ml) que contiene una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en disolución de hidróxido de sodio (1 M) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con 3 hasta 6% de metanol en diclorometano dio 2-{4-[(7-[[1-(2-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]pirrolidin-3-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida.

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

Una disolución de fluoruro de tetra-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,6 ml, 0,6 mmoles) se añadió a una disolución de la 2-{4-[(7-[[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]pirrolidin-3-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución se hizo ácida mediante adición de ácido acético y después se añadió una disolución de amoníaco en metanol (7 M, 1 ml), y la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, la elución con 5 hasta 10% de metanol y después 10% de metanol que contiene amoníaco 7 M, dio el compuesto del título como una película incolora que se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (4 M, 0,5 ml, 2,0 mmoles). El disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido amarillo brillante que se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto 199 en la tabla 5 (0,041 g, 19% de rendimiento durante 2 etapas):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,52 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,55 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

Preparación del compuesto 200 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-[(1-glicol)etil]pirrolidin-3-il)metoxi]quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,025 ml, 0,23 mmoles) a una disolución de bis(trifluoroacetato) de *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (0,161 g, 0,23 mmoles) y trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó, y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2 M, 0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se sometió a ultrasonidos en agua (5 ml) y después se filtró. El sólido se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con una mezcla de 5 hasta 95% de acetonitrilo (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético) en agua (que contiene 0,2% de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto 200 en la tabla 5 (0,026 g, 22% de rendimiento):

MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 201

Preparación del compuesto 201 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-[(7-[[3-[(2-hidroxi)etil](2-metoxi)etil]amino]propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de 2-((2-metoxi)etil)etanol (0,931 g, 2 mmoles), produjo el compuesto 201 en la tabla 5 (0,533 g, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,55 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 1,88 (t, 2H);

MS (+ve ESI): 538,19 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 202

Preparación del compuesto 202 en la tabla 5 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una disolución de hidrocloreuro de 2-(4-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,30 g, 0,59 mmoles) en ácido trifluoroacético (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 202 en la tabla 5 (0,295 g, 100% de rendimiento) como la sal de trifluoroacetato:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 11,57 (br s, 1H), 11,38 (br s, 1H), 10,59 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,11 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 379 (M+H)⁺.

La 2-(4-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida usada como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se añadió, gota a gota, alcohol bencílico (12,6 ml, 122 mmoles) durante 15 minutos a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 7,6 g, 190 mmoles) en dimetilacetamida (100 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se añadió, en porciones, 7-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (preparada como se describe en el documento WO 03/055491) (10,0 g, 61 mmoles) durante 15 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y después se calentó a 60°C durante 15 horas y después a 80°C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua (600 ml) y se hizo ácida (pH - 6) mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar 7-(benciloxi)quinazolin-4(3*H*)-ona como un sólido incoloro (11,5 g, 75% de rendimiento):

¹H-NMR (DMSO *d*₆): 12,07 (br s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,27 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 253 (M+H)⁺.

- b) Una disolución de 7-(benciloxi)quinazolin-4(3*H*)-ona (5,0 g, 19,8 mmoles) en cloruro de tionilo (40 ml) que contiene una cantidad catalítica de dimetilformamida se calentó a 90°C durante 2 horas. El disolvente se concentró *a vacío* y el residuo oleoso se co-evaporó con tolueno (2 x 100 ml) para dar un sólido amarillo que se trituró con éter dietílico para proporcionar 7-(benciloxi)-4-cloroquinazolina (4,79 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 8,96 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 3H), 5,36 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 271 (M+H)⁺.

- c) Una mezcla de 7-(benciloxi)-4-cloroquinazolina (1,94 g, 7,17 mmoles) y 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (1,66 g, 7,09 mmoles) en dimetil-acetamida (25 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se diluyó con éter dietílico (75 ml) y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar hidrocloreuro de 2-(4-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (2,92 g, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo:

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 11,76 (br s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 7H), 6,90 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,13 (s, 2H).

MS (+ve ESI): 469 (M+H)⁺

Ejemplo 203

Preparación del compuesto 203 en la tabla 6 - *N*-(2-Fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 186, pero partiendo de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2-fluorofenil)acetamida (0,240 g, 0,53 mmoles) y (2*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,201 g, 1,99 mmoles), produjo el compuesto 203 en la tabla 6 (0,193 g, 70% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,04 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,38 (s(br.), 1H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,15

ES 2 301 981 T3

(m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,55 (m parcialmente oscurecida por DMSO, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

5

La 2-(4-{{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

10

- a) Una disolución de ácido (4-nitro-1H-pirazol-1-il)acético (2,0 g, 11,7 mmoles) en tolueno (40 ml) se calentó hasta 80°C, y después se añadió, gota a gota, acetal di-*terc*-butílico de la N,N-dimetilformamida (7,0 g, 34,5 mmoles) durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante otros 20 minutos, y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de metil-*terc*-butil-éter en iso-hexano para dar (4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (2,21 g, 83% de rendimiento) como un sólido incoloro:

15

RMN-¹H (CDCl₃): 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

20

- b) Se agitaron en una atmósfera de hidrógeno (4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,40 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (0,100 g) en metanol (20 ml) durante 2 horas, y después la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó para dar (4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,860 g, 99% de rendimiento) como un aceite viscoso, naranja oscuro:

25

RMN-¹H (CDCl₃): 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

30

- c) Una mezcla de (4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,305 g, 1,55 mmoles) y 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina (0,398 g, 1,55 mmoles) en isopropanol (8 ml) se calentó a 90°C durante 5 minutos y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico y después se filtró para dar (4-{{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il}acetato de *terc*-butilo como la sal de hidrocloreuro (0,674 g, 96% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,85 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,28 (quintete, 2H);

35

MS (+ve ESI): 418 (M+H)⁺.

40

- d) Una disolución de hidrocloreuro de (4-{{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il}acetato de *terc*-butilo (7,33 g, 16,1 mmoles) en ácido trifluoroacético (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se suspendió en agua (120 ml), se basificó hasta pH 12 con disolución acuosa al 40% de hidróxido de sodio y después se volvió a acidificar hasta pH 4,8 con ácido clorhídrico acuoso 2 N para dar ácido (4-{{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il}acético (5,74 g, 98% de rendimiento) como un sólido de color crema:

45

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,26 (quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 362 (M+H)⁺.

50

- e) Se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, trifluoroacetato de pentafluorofenilo (0,325 g, 1,16 mmoles) a una suspensión agitada de ácido (4-{{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il}acético (0,300 g, 0,83 mmoles) y piridina (0,092 g, 1,16 mmoles) en dimetilformamida (3 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 2-fluoroanilina (0,184 g, 1,66 mmoles), y la reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso 0,2 N (25 ml) para dar 2-(4-{{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida como un sólido de color crema:

55

MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 204

Preparación del compuesto 204 en la tabla 6 - 2-{4-[[7-(3-[[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi]quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2-fluorofenil)acetamida

65

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 203, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (0,177 g, 1,99 mmoles), produjo el compuesto 204 en la tabla 6 (0,178 g, 66% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,05 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s(br.), 1H), 4,20 (t, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,00 (t, 3H);

5 MS (+ve ESI): 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

10 *Preparación del compuesto 205 en la tabla 6 - 2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il]-N-fenilacetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 203, pero partiendo de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-fenilacetamida (0,240 g, 0,55 mmoles) y (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,166 g, 1,64 mmoles), produjo el compuesto 205 en la tabla 6 (0,201 g, 73% de rendimiento):

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): 10,28 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,20 (m parcialmente oscurecida por H₂O, 5H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,63 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 502 (M+H)⁺.

25 La 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-fenilacetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

30 Se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, trifluoroacetato de pentafluorofenilo (0,867 g, 3,10 mmoles), a una suspensión agitada de ácido (4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)acético (0,800 g, 2,21 mmoles) y piridina (0,245 g, 3,10 mmoles) en dimetilformamida (8 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió anilina (0,412 g, 4,43 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico diluido (0,2 N, 25 ml), y el sólido resultante se filtró y después se lavó con agua. El residuo se agitó en disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio y se filtró, y el residuo se lavó sucesivamente con agua, metanol y éter dietílico para dar 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-fenilacetamida (0,520 g, 54% de rendimiento):

35 MS (+ve ESI): 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

40 *Preparación del ejemplo 206 en la tabla 6 - 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-N-fenilacetamida*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 205, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (0,147 g, 1,65 mmoles), produjo el compuesto 206 en la tabla 6 (0,184 g, 68% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,40 (s(br.), 1H), 4,20 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,65 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,03 T, 3H);

50 MS (+ve ESI): 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 207

55 *Preparación del compuesto 207 en la tabla 6 - N-(2,6-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida*

60 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 203, pero partiendo de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,6-difluorofenil)acetamida (0,280 g, 0,59 mmoles) y (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,180 g, 1,78 mmoles), produjo el compuesto 207 en la tabla 6 (0,208 g, 65% de rendimiento):

65 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,01 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (s(br.), 1H), 4,20 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,50 (m parcialmente oscurecida por DMSO, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,57 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

La 2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,6-difluorofenil)acetamida usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Se añadió de una vez, a temperatura ambiente, cloruro de 4-(4,6-dimetoxitriazin-2-il)-4-metilmorfolinio (0,391 g, 1,32 mmoles) a una suspensión agitada de ácido (4-{{7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1H-pirazol-1-il)acético (0,400 g, 1,11 mmoles) y 2,6-difluoroanilina (0,171 g, 1,32 mmoles) en dimetilformamida (7 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se vertió en agua (30 ml), y el sólido resultante se filtró para dar 2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il}amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,6-difluorofenil)acetamida (0,403 g, 77% de rendimiento) como un sólido marrón pálido:

MS (+ve ESI): 473 (M+H).

Ejemplo 208

Preparación del compuesto 208 en la tabla 7 - 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una mezcla de 2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il}amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,300 g, 0,63 mmoles), 2-(etilamino)etanol (0,169 g, 1,90 mmoles) y yoduro de potasio (0,211 g, 1,27 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) se calentó a 90°C durante 90 minutos y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La disolución resultante se diluyó con diclorometano y después se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 10% de metanol en diclorometano que contiene 0-4% de amoníaco 7 N en metanol para dar el compuesto 208 en la tabla 7 (0,203 g, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,52 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,25 (m (parcialmente oscurecida por H₂O), 6H), 2,22 (m, 2H), 1,23 (m, 3H);

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

Preparación del compuesto 209 en la tabla 7 - 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la del ejemplo 208, pero partiendo de 2-(4-{{7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il}amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,300 g, 0,61 mmoles) y 2-[(ciclopropilmetil)amino]etanol (0,211 g, 1,83 mmoles), produjo el compuesto 209 en la tabla 7 (0,210 g, 60% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,30 (m, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,37 (d, 2H), 1,94 (quintete, 2H), 0,85 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,09 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 570 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

Preparación del compuesto 210 en la tabla 7 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-fluoro-7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino}propoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la del ejemplo 209, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (0,189 g, 1,83 mmoles), produjo el compuesto 210 en la tabla 7 (0,195 g, 57% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (m (parcialmente oscurecida por DMSO), 2H), 2,40 (t, 2H), 1,91 (quintete, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,81 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 558 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 211

Preparación del compuesto 211 en la tabla 7 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-fluoro-7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la del ejemplo 209, pero partiendo de (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,310 g, 3,06 mmoles), produjo el compuesto 211 en la tabla 7 (0,324 g, 57% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,55 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

Preparación del compuesto 212 en la tabla 7 - 2-{4-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la del ejemplo 209, pero partiendo de 2-(ciclopentilamino)etanol (0,237 g, 1,83 mmoles), produjo el compuesto 212 en la tabla 7 (0,241 g, 67% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,06 (quintete, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,92 (quintete, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,33 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 584 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

Preparación del compuesto 213 en la tabla 8 - 2-{4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una mezcla de yoduro de sodio (9,9 mg, 0,66 mmoles), 2,2'-iminodietanol (60 µl, 0,66 mmoles) y 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-5-isopropoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (117 mg, 0,22 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 213 en la tabla 8 (28 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN-¹H (CDCl₃): 9,82 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,86 (septete, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,67 (m, 8H), 2,00 (t, 2H), 1,60 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 600 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 598 (M-H)⁻

Ejemplo 214

Preparación del compuesto 214 en la tabla 8 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 213, pero partiendo de (2R)-pirrolin-2-ilmetanol (30 µl, 0,30 mmoles), produjo el compuesto 214 en la tabla 8 (135 mg, 76% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,01 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (septete, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 6H), 1,50 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 596 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 594 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 215

Preparación del compuesto 215 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 213, pero partiendo de *N*-(2-hidroxi)etilpiperazina (0,17 ml, 1,41 mmoles), produjo el compuesto 215 en la tabla 8 (40 mg, 23% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,20 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,99 (septete, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,05 (quintete, 2H), 1,50 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 625 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 623 (M-H)⁻.

Ejemplo 216

Preparación del compuesto 216 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[5-isopropoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 213, pero partiendo de piperazina (97 mg, 1,13 mmoles), produjo el compuesto 216 en la tabla 8 (60 mg, 27% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 9,98 (br s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,88 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,90 (septete, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,00 (m, 10H), 2,60 (t, 2H), 1,50 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 581 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 579 (M-H)⁻.

Ejemplo 217

Preparación del compuesto 217 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 213, pero partiendo de (2S)-pirrolin-2-ilmetanol (0,17 ml, 1,9 mmoles), produjo el compuesto 217 en la tabla 8 (150 mg, 66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): 10,01 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (septete, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 6H), 1,50 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 596 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 594 (M-H)⁻.

Ejemplo 218

Preparación del compuesto 218 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 213, pero partiendo de etanolamina (0,11 ml, 1,9 mmoles), produjo el compuesto 218 en la tabla 8 (282 mg, 80% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 9,72 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,93 (septete, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,02 (quintete, 2H), 1,52 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 554 (M-H)⁻.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 219

Preparación del compuesto 219 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((7-[3-(4-glicoloilpiperazin-1-il)propoxi]-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de ácido glicólico (5 mg, 0,07 mmoles), di-*iso*-propiletilamina (0,02 ml, 0,14 mmoles) y *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-[[5-isopropoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (40 mg, 0,07 mmoles) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (30 mg, 0,08 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 219 en la tabla 8 (30 mg, 67% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 9,98 (br s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98 (septete, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,35 (s. apar., 2H), 3,02 (m, 8H), 2,40 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,50 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 639 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 638 (M-H)⁻.

Ejemplo 220

Preparación del compuesto 220 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi]-5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de yoduro de potasio (0,120 g, 0,8 mmoles), (2*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,080 ml, 0,8 mmoles) y 2-(4-[[7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,200 g, 0,4 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 220 en la tabla 8 (0,070 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,20 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,15 (m, 10H);

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 221

Preparación del compuesto 221 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Se añadió cloruro de fosforilo (1 ml, 10,8 mmoles) a una disolución de 5,7-dimetoxiquinazolin-4-ol (0,653 g, 3,17 mmoles) y di-*iso*-propiletilamina (3,75 ml, 21,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en dimetilacetamida (20 ml) y después se añadió 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,799 g, 3,17 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto 221 en la tabla 8 (1,1 g, 79% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 8,80 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,98 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 222

Preparación del compuesto 222 en la tabla 8 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida

Se añadió hidrocloreuro de piridina (0,027 g, 0,23 mmoles) a una disolución de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (0,100 g, 0,23 mmoles) en piridina (2 ml), y la reacción se calentó a 120°C durante 24 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante

ES 2 301 981 T3

cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto 222 en la tabla 8 (0,050 g, 32% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,95 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,92 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

Preparación del compuesto 223 en la tabla 8 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-5-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Una mezcla de (2R)-2-[[4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il}amino)-7-metoxiquinazolin-5-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,430 g, 0,70 mmoles) y ácido trifluoroacético (3 ml) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se trituró entonces con éter dietílico para dar el compuesto 223 en la tabla 8 (0,370 g, 100% de rendimiento) como la sal del ácido di-trifluoroacético:

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,95 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 2,05 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 510 (M+H)⁺.

El (2R)-2-[[4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il}amino)-7-metoxiquinazolin-5-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Se añadió (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,70 g, 8,6 mmoles) a una disolución de pivalato de [7-(benciloxi)-5-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]metilo (véase el documento WO 01/094341, 3,0 g, 7,8 mmoles) y PS-trifenilfosfina (1,5 mmoles/g, 7,2 g, 4,2 mmoles) en diclorometano (120 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y después se añadió, gota a gota, una disolución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2,1 g, 9,3 mmoles) en diclorometano (15 ml) durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano, para dar (2R)-2-[[7-(benciloxi)-3-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,58 g, 36% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 1,38 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺.

- b) Se añadieron formiato de amonio (1,80 g, 28 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (0,180 g) a una disolución de (2R)-2-[[7-(benciloxi)-3-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,58 g, 2,8 mmoles) en acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano, para dar (2R)-2-[[3-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]-7-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,750 g, 52% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,35 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,40 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 476 (M+H)⁺.

- c) Se añadió carbonato de potasio (1,60 g, 12,6 mmoles) a una disolución de (2R)-2-[[3-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]-7-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,2 mmoles) en dimetilformamida (10 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió sulfato de dimetilo (0,6 ml, 6,3 mmoles), y la reacción se agitó a 0°C durante otros 5 minutos y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20

ES 2 301 981 T3

ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar (2R)-2-[[3-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,750 g, 48% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) Se agitó (2R)-2-[[3-[[2,2-dimetilpropanoil]-oxi]metil]-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,750 g, 1,5 mmoles) en una disolución 7 N de amoníaco en metanol (250 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar (2R)-2-[[7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,560 g, 100% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

e) Se añadió cloruro de fosforilo (0,27 ml, 2,94 mmoles) a una disolución de (2R)-2-[[7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,550 g, 1,47 mmoles) y di-*iso*-propiletilamina (1,02 ml, 5,88 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en dimetilacetamida (10 ml) y después se añadió 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,370 g, 1,47 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se agitó en una disolución 7 N de amoníaco en metanol (100 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo que se agitó en agua (50 ml) durante 1 hora y después se filtró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano, para dar (2R)-2-[[4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,400 g, 44% de rendimiento durante 3 etapas):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 10,35 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,40 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 610 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

Preparación del compuesto 224 en la tabla 8 -N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-[(2R)-1-glicololpirrolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una mezcla de ácido glicólico (0,049 g, 0,16 mmoles), di-*iso*-propiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmoles) y *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-5-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (ejemplo 223 en la tabla 8, 0,100 g, 0,16 mmoles) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,068 g, 0,18 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 224 en la tabla 8 (0,030 g, 33% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 9,65 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,05 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 225

*Preparación del compuesto 225 en la tabla 8 -N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-[(2R)-1-(*N,N*-dimetilglicil)pirrolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida*

Una mezcla de *N,N*-dimetilglicina (0,019 g, 0,18 mmoles), di-*iso*-propiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmoles) y *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-5-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida (ejemplo 223 en la tabla 8, 0,100 g, 0,16 mmoles) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,068 g, 0,18 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol (que contiene 10% de amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto 225 en la tabla 8 (0,040 g, 42% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,05 (m, 4H);

5 MS (+ve ESI): 595 (M+H)⁺.

Ejemplo 226

10 *Preparación del compuesto 226 en la tabla 8 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(5-[(2R)-1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida*

Una mezcla de hidroxiacetaldehído (0,009 g, 0,14 mmoles), N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-5-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-4-il)amino}-1H-pirazol-1-il]acetamida (ejemplo 223 en la tabla 8, 0,070 g, 0,14 mmoles), ácido acético (0,010 ml, 0,14 mmoles) y MP-cianoborohidruro (2 mmoles/g, 0,100 g, 0,21 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó entonces mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo, usando un gradiente de 5 hasta 50% durante 25 minutos. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida y después se basificaron con carbonato de sodio acuoso. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto 226 en la tabla 8 (0,024 g, 31% de rendimiento):

25 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,00 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,15 (m, 4H), 1,85 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 227

Preparación del compuesto 227 en la tabla 8 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

35 Se añadió cloruro de fosforilo (0,5 ml, 5,3 mmoles) a una disolución de 5-metoxiquinazolin-4-ol (véase el documento WO 96/09294, 0,300 g, 1,7 mmoles) y di-iso-propiletilamina (2,20 ml, 12,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en dimetilacetamida (20 ml) y después se añadió 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,428 g, 1,7 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto 227 en la tabla 8 (0,080 g, 11% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,15 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 411 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 228

Preparación del compuesto 228 en la tabla 8 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(5-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida

55 Se añadió 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,5 g, 6 mmoles) a una disolución de 4-cloro-5-fluoroquinazolina (véase el documento WO 01/094341, 1,0 g, 5,5 mmoles) en isopropanol (40 ml), y la mezcla se calentó entonces a 80°C durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y después se lavó con isopropanol para dar el compuesto 228 en la tabla 8 (1,95 g, 89% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,70 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,22 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 399 (M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 229

Preparación del compuesto 229 en la tabla 9 - *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una mezcla de 4-cloro-7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolina (120 mg, 0,35 mmoles), 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (83 mg, 0,35 mmoles) y cloruro de hidrógeno (100 ul de una disolución 4 M en 1,4-dioxano) en dimetilacetamida (2,0 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico, se filtró y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 229 en la tabla 9 como la sal de hidrocioruro (222 mg) como un sólido amarillo pálido:

RMN-¹H (DMSO d₆): 12,07 (s, 1H), 10,84 (br s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 2H parcialmente oscurecida por H₂O), 3,16 (m, 2H), 2,33 (quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 536 (M+H)⁺.

La 4-cloro-7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-quinazolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,44 g, 6,26 mmoles), en porciones, a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol (1,20 g, 5,70 mmoles), 3-morfolin-4-ilpropan-1-ol (0,91 g, 6,27 mmoles) y trifetilfosfina (1,8 g, 6,87 mmoles) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después, la disolución naranja resultante se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 5% de metanol en diclorometano, para dar 4-cloro-7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolina (1,28 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN-¹H (CDCl₃): 8,86 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,13 (quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 338 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

Preparación del compuesto 230 en la tabla 9 - *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 229, pero partiendo de 4-cloro-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolina (120 mg, 0,41 mmoles), produjo el compuesto 230 en la tabla 9 como la sal de hidrocioruro (221 mg) como un sólido amarillo pálido:

RMN-¹H (DMSO d₆): 12,52(s) y 12,28(s) (1H), 11,10(s) y 10,55(s) (1H), 10,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,89 (s) y 8,74 (s) (1 H), 8,51(s) y 8,49(s) (1H), 8,22(s) y 8,16(s) (1H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,58 (m) y 6,50(m) (1 H), 5,14 (s, 2H), 4,24(m) y 3,84(m) (1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,32 (m) y 2,16(m) (1H);

MS (+ve ESI): 492 (M+H)⁺.

La 4-cloro-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Se añadió azodicarboxilato de dietilo (793 mg, 4,56 mmoles), en porciones, a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol (800 mg, 3,80 mmoles), 1-metilpirrolidin-3-ol (422 mg, 4,18 mmoles) y trifetilfosfina (1,3 g, 4,96 mmoles) en diclorometano (16 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadieron otra porción de azodicarboxilato de dietilo (360 ul) y trifetilfosfina (0,65 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora, y la disolución naranja resultante se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0-10% de metanol en diclorometano para dar 4-cloro-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolina (330 mg, 28% de rendimiento) como un sólido de color bronce:

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,87 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,88 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 294 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 231

Preparación del compuesto 231 en la tabla 9 - *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-metoxi-6-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 229, pero partiendo de 4-cloro-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolina (120 mg, 0,37 mmoles), produjo el compuesto 231 en la tabla 9 como la sal de hidrocloreto (211 mg) como un sólido de color amarillo pálido:

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): 12,13 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 3,70 (t, 2H), 3,35 (m, 4H, parcialmente oscurecida por H₂O);

MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺.

La 4-cloro-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-quinazolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,44 g, 6,26 mmoles), en porciones, a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol (1,20 g, 5,70 mmoles), 2-morfolin-4-iletanol (0,82 g, 6,26 mmoles) y trifenilfosfina (1,8 g, 6,87 mmoles) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después la disolución naranja resultante se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 3% de metanol en diclorometano y después se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre alúmina neutra eluyendo con una mezcla de 3% de metanol en diclorometano, para dar 4-cloro-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolina (1,40 g, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN-¹H (CDCl₃): 8,86 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,64 (m, 4H).

Ejemplo 232

Preparación del compuesto 232 en la tabla 9 - 2-(4-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Una mezcla de 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (152 mg, 0,6 mmoles) y 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (véase el documento WO 96/15118, 180 mg, 0,6 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 80°C durante 15 minutos y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol para dar el compuesto 232 en la tabla 9 (248 mg, 78% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 11,54 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 529 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 233

Preparación del compuesto 233 en la tabla 9 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

Una disolución de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol (véase el documento WO 03/064413, 0,119 g, 0,57 mmoles) y 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,132 g, 0,56 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas y después a 120°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (25 ml) y después se filtró para proporcionar el compuesto 233 en la tabla 9 como la sal de hidrocloreto (0,119 g, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN-¹H (DMSO *d*₆): 11,27 (br s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,01 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 409 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 234

Preparación del compuesto 234 en la tabla 9 - benzoato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo

Una disolución de benzoato de 4-cloro-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo (0,250 g, 0,55 mmoles) y 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (0,140 g, 0,55 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) se agitó a 35°C durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con dimetilacetamida y después se secó *a vacío* (25°C, 0,1 mm Hg) para proporcionar el compuesto 234 en la tabla 9 (0,323 g, 67% de rendimiento) como la sal de hidrocloreuro:

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,90 (br s, 1H), 10,50 (br s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,99 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,29 (d, 0,2H), y 4,07 (d, 0,8H), 3,31 (d, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 628 (M+H)⁺.

El benzoato de 4-cloro-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

- a) Una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolina (véase Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45, 1300-12, 9,8 g, 30 mmoles), D,L-metionina (7,15 g, 48 mmoles) y ácido metanosulfónico (50 ml) se calentó a 150°C durante 32 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El pH se ajustó hasta 8 con hidróxido de sodio acuoso, después con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y se concentró hasta la mitad del volumen original. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, y después se secó durante 16 horas a 60°C para dar 7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolin-4,6-diol (6,16 g, 71% de rendimiento).

RMN-¹H (DMSO d₆): 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,0 (d, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,0-1,65 (m, 5H), 1,45-1,30 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 290 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 288 (M-H)⁻.

- b) Una mezcla de 7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolin-4,6-diol (6,16 g, 21,3 mmoles), anhídrido benzoico (6,24 g, 27,7 mmoles) y éter difenílico (60 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 50°C y después se añadieron éter dietílico y hexano para dar un sólido que se filtró y se lavó con éter dietílico y hexano. El producto se absorbió sobre alúmina y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre alúmina eluyendo con un gradiente de 5-20% de metanol en diclorometano, para dar benzoato de 4-hidroxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolin-6-ilo (7,16 g, 86% de rendimiento).

RMN-¹H (DMSO d₆): 8,10 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,0 (d, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,30-1,10 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 394 (M+H)⁺.

MS (-VE ESI): 392 (M-H)⁻.

- c) Una mezcla de benzoato de 4-hidroxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo (0,215 g, 0,55 mmoles), cloruro de tionilo (2 ml) y dimetilformamida (0,05 ml) se puso a reflujo durante 15 minutos. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar benzoato de 4-cloro-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo (0,250 g, 94% de rendimiento) como la sal de hidrocloreuro:

MS (+ve ESI): 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 235

Preparación del compuesto 235 en la tabla 9 - N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-((6-hidroxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida

Se disolvió benzoato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo (0,220 g, 0,33 mmoles) en metanol (25 ml) y se añadió amoníaco 7 M en metanol (5 ml), y la disolución se calentó a 50°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se colocó en una columna SCX, y el producto se eluyó con amoníaco 0,5 M hasta 2,0 M en metanol. Las

ES 2 301 981 T3

fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto 235 en la tabla 9 (0,146 g, 80% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,25 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,80 (d, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (m, 5H), 1,35 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 236

Preparación del compuesto 236 en la tabla 10 - 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](2-metoxi)etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de 4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-carboxamida (152 mg, 0,25 mmoles), 2-((2-metoxi)etil)amino)etanol (90 mg, 0,75 mmoles) y yoduro de potasio (83 mg) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución, primero con una disolución al 4% de metanol en diclorometano y después con una mezcla de 4 hasta 7% de metanol (que contiene amoníaco 7 N) en diclorometano, produjo el compuesto 236 en la tabla 10 (54 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,46 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,29 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 611,26 (M+H)⁺.

Ejemplo 237

Preparación del compuesto 237 en la tabla 10 - 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 236, pero partiendo de (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol (74 µl, 0,75 mmoles), produjo el compuesto 237 en la tabla 10 (75 mg, 50% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,79 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 593,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 238

Preparación del compuesto 238 en la tabla 10 - 2-{3-(acetilamino)-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 236, pero partiendo de 2-(3-(acetilamino)-4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-1-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,12 g, 0,25 mmoles) y (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina (0,074 ml, 0,75 mmoles), produjo el compuesto 238 en la tabla 10 (0,095 g, 66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,77 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 577,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 239

Preparación del compuesto 239 en la tabla 10 - 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,179 g, 0,3 mmoles) y (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,0910 g, 0,9 mmoles) y yoduro de potasio

ES 2 301 981 T3

(0,0996 g, 0,6 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se calentó a 80°C durante 3 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción bruta se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 0 hasta 6% de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto 239 en la tabla 10 (0,133 g, 75% de rendimiento):

5

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,99 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (q, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,17 (t, 3H);

10

MS (+ ve ESI): 592,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 240

15 *Preparación del compuesto 240 en la tabla 10 - ácido 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-3-carboxílico*

Una disolución de hidróxido de litio (0,0164 g, 0,068 mmoles) en agua (0,39 ml) se añadió a una mezcla de 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,0769 g, 0,13 mmoles) en metanol (10 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó directamente mediante LCMS preparativa en una columna Thermo Hyersil Beta Basic-18, eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo, para dar el compuesto 240 en la tabla 10 (0,058 g, 79% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,81 (m, 1H);

30

MS (+ ve ESI): 564,29 (M+H)⁺.

Ejemplo 241

35 *Preparación del compuesto 241 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo*

Una disolución de ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (1,42 ml, 5,7 mmoles) se añadió a una disolución de fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo y di-*tert*-butilo (720 mg, 0,95 mmoles) en diclorometano (7 ml) y dioxano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. El precipitado se filtró, se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó *a vació* (50°C, 0,1 mm Hg) para proporcionar el compuesto 241 en la tabla 11 (720 mg, 99,5% de rendimiento):

45

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 0,96 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 650,5 (M+H)⁺.

50 El fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

55

- Se añadió lentamente dietilfosforamidito de di-*tert*-butilo (486 mg, 1,95 mmoles) a una disolución de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (740 mg, 1,3 mmoles) y tetrazol (228 mg, 3,25 mmoles) en dimetilformamida (7,4 ml) en argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió peróxido de hidrógeno (9 N, 288 μ l, 2,6 mmoles) a 0°C, y la reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de peróxido de hidrógeno (72 μ l, 0,65 mmoles) a la disolución hasta completar la oxidación. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió una disolución saturada de metabisulfito de sodio (388 mg, 2 ml) lentamente con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con agua y el pH se ajustó hasta 7 con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2) seguido de diclorometano:amoníaco metanólico (3 N) (9:1) produjo fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo y di-*tert*-butilo (720 mg, 67% de rendimiento):

65

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,27 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 18H), 0,95 (t, 3H), 1,44 (s, 18H);

5 MS (+ve ESI): 762,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 242

10 *Preparación del compuesto 242 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (502 mg, 0,66 mmoles), produjo el compuesto 242 en la tabla 11 (462 mg, 88% de rendimiento):

20 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,86 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 648,0 (M+H)⁺.

25 El fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

30 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (1,08 g, 1,9 mmoles), produjo fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (512 mg, 35% de rendimiento):

35 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,32 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,36 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 760,4 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 243

45 *Preparación del compuesto 243 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (605 mg, 0,96 mmoles), produjo el compuesto 243 en la tabla 11 (595 mg, 76% de rendimiento):

50 RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃COOD): 8,93 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,89 (m, 1H);

55 MS (+ve ESI): 530,2 (M+H)⁺.

60 El fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

65 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (1,12 g, 2,04 mmoles), produjo fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (618 mg, 41% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H),

ES 2 301 981 T3

3,78 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,37 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 742,4 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 244

10 *Preparación del compuesto 244 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil y di-*tert*-butilo (610 mg, 0,84 mmoles), produjo el compuesto 244 en la tabla 11 (589 mg, 89% de rendimiento):

15

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,28 (t, 3H);

20

MS (+ve ESI): 618,1 (M+H)⁺.

El fosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

25

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxi-etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (645 mg, 1,2 mmoles), produjo fosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil y di-*tert*-butilo (620 mg, 71% de rendimiento):

30

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (q, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 1,38 (s, 18H);

35

MS (+ve ESI): 730,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 245

40 *Preparación del compuesto 245 en tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (477 mg, 0,64 mmoles), produjo el compuesto 245 en la tabla 11 (430 mg, 90% de rendimiento):

45

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 1H);

50

MS (+ve ESI): 630,2 (M+H)⁺.

El fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

55

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (588 mg, 1,07 mmoles), produjo fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (367 mg, 46% de rendimiento):

60

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,56 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,37 (s, 18H);

65

MS (+ve ESI): 742,4 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 246

Preparación del compuesto 246 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo y di-*tert*-butilo (540 mg, 0,69 mmoles), produjo el compuesto 246 en la tabla 11 (462 mg, 90% de rendimiento):

10

RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃COOD): 8,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 666,0 (M+H)⁺.

15

El fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

20

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (640 mg, 1,09 mmoles), produjo fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo y di-*tert*-butilo (550 mg, 65% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (s, 18H);

30

MS (+ve ESI): 778,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 247

Preparación del compuesto 247 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (593 mg, 0,81 mmoles), produjo el compuesto 247 en la tabla 11 (559 mg, 100% de rendimiento):

40

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,00 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8:01 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H);

45

MS (+ve ESI): 618,2 (M+H)⁺.

El fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

50

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (698 mg, 1,3 mmoles), produjo fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo y di-*tert*-butilo (665 mg, 70% de rendimiento):

55

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,02 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,45 (s, 18H);

60

MS (+ve ESI): 730,6 (M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 248

Preparación del compuesto 248 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de $\{(2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de $((2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$ y di-*terc*-butilo (651 mg, 0,89 mmoles), produjo el compuesto 248 en la tabla 11 (608 mg, 97% de rendimiento):

10 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,84 (m, 1H);

15 MS (+ve ESI): 618,3 (M+H)⁺.

El fosfato de $\{(2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$ y di-*terc*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

20 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a), pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (688 mg, 1,3 mmoles), produjo fosfato de $\{(2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$ y di-*terc*-butilo (665 mg, 70% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,02 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,45 (s, 18H);

30

MS (+ve ESI): 730,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 249

35

Preparación del compuesto 249 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de $\{(2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$

40 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de $\{(2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$ y di-*terc*-butilo (840 mg, 1,1 mmoles), produjo el compuesto 249 en la tabla 11 (742 mg, 90% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,60 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 648,3 (M+H)⁺.

50 El fosfato de $\{(2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$ y di-*terc*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

55 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a), pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (777 mg, 1,37 mmoles), produjo fosfato de $\{(2R)-1-[3-((4-[(1-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo$ y di-*terc*-butilo (0,84 g, 76% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,36 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 760,6 (M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 250

Preparación del compuesto 250 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo y di-*terc*-butilo (773 mg, 0,97 mmoles), produjo el compuesto 250 en la tabla 11 (693 mg, 98% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,28 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 636,3 (M+H)⁺.

El fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo y di-*terc*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (790 mg, 1,42 mmoles), produjo fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo y di-*terc*-butilo (780 mg, 78% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 18H), 0,97 (t, 3H), 1,50 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 748,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 251

Preparación del compuesto 251 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo y di-*terc*-butilo (510 mg, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 251 en la tabla 11 (460 mg, 95% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,92 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 620,2 (M+H)⁺.

El fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo y di-*terc*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (377 mg, 0,7 mmoles), produjo fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo y di-*terc*-butilo (310 mg, 61% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,02 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 1,45 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 732,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 252

Preparación del compuesto 252 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo y di-*terc*-butilo (500 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 252 en la tabla 11 (450 mg, 95% de rendimiento):

ES 2 301 981 T3

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,65 (m, 1H);

5 MS (+ve ESI): 662,4 (M+H)⁺.

El fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

10 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de 2-{4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (740 mg, 1,27 mmoles), produjo fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo y di-*tert*-butilo (657 mg, 67% de rendimiento):

15 RMN-¹H (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,39 (s, 18H);

20 MS (+ve ESI): 774,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 253

25 *Preparación del compuesto 253 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo*

30 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo y di-*tert*-butilo (530 mg, 0,7 mmoles), produjo el compuesto 253 en la tabla 11 (540 mg, 100% de rendimiento):

35 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,68 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 644,3 (M+H)⁺.

El fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

40 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de 2-{4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (524 mg, 0,93 mmoles), produjo fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo y di-*tert*-butilo (535 mg, 76% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,38 (s, 18H);

50 MS (+ve ESI): 756,1 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 254

Preparación del compuesto 254 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxi)etil]amino}etilo

60 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241, pero partiendo de (325 mg, 0,43 mmoles), produjo el compuesto 254 en la tabla 11 (329 mg, 100% de rendimiento):

65 RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,37 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 648,7(M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

El fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo y di-*terc*-butilo usado como material de partida se obtuvo según lo siguiente:

- 5 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 241a, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](2-metoxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (444 mg, 0,78 mmoles), produjo fosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo y di-*terc*-butilo (325 mg, 55% de rendimiento):

10 RMN-¹H (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 18H);

15 MS (+ve ESI): 760,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 255

20 *Preparación del compuesto 255 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo*

Se añadió lentamente dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (747 mg, 3 mmoles) a una disolución de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (390 mg, 0,75 mmoles) y tetrazol (158 mg, 2,25 mmoles) en dimetilacetamida (4 ml) en nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (383 μl, 3,38 mmol, disolución acuosa al 30%) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de peróxido de hidrógeno (42 μl, 0,37 mmoles) a la disolución hasta completar la oxidación. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente una disolución saturada de metabisulfito de sodio (7 ml de una disolución 0,53 M) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con agua, y el pH se ajustó hasta 7 con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), y los orgánicos combinados se secaron y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano seguido del incremento de la polaridad hasta diclorometano:metanol:amoníaco (20:1:0,1 hasta 20:3:0,2) dio fosfito de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo y di-*terc*-butilo como un aceite amarillo pálido. Este intermedio se disolvió en dioxano (10 ml), y se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (1,12 ml, 4,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtró, se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó *a vacío* durante 18 horas (50°C, 0,1 mm Hg) para proporcionar el compuesto 255 en la tabla 11 como la sal de dihidrocloruro (375 mg, 70% de rendimiento):

45 RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,93 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,93 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 602 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 256

Preparación del compuesto 256 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etilo

55 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (363 mg, 0,64 mmoles), produjo el compuesto 256 en la tabla 11 (442 mg, 91% de rendimiento):

60 RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,94 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,72 (m, 8H), 3,51 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,33 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 647 (M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 257

Preparación del compuesto 257 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida (362 mg, 0,71 mmoles), produjo el compuesto 257 en la tabla 11 (246 mg, 50% de rendimiento):

10 RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,92 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,28 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,28 (t, 3H);

15 MS (+ve ESI): 588 (M+H)⁺.

Ejemplo 258

Preparación del compuesto 258 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etil

20

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida (368 mg, 0,70 mmoles), produjo el compuesto 258 en la tabla 11 (313 mg, 63% de rendimiento):

25

RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,91 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,27 (t, 3H);

30 MS (+ve ESI): 606 (M+H)⁺.

Ejemplo 259

Preparación del compuesto 259 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino]-3-metilbutilo

35

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida (379 mg, 0,72 mmoles), produjo el compuesto 259 en la tabla 11 (365 mg, 71% de rendimiento):

40

45 RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,91 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,34 (s, 6H);

45

MS (+ve ESI): 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 260

Preparación del compuesto 260 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino]-3-metilbutilo

50

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida (353 mg, 0,65 mmoles), produjo el compuesto 260 en la tabla 11 (310 mg, 65% de rendimiento):

55

60 RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 9,14 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,23 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,36 (s, 6H);

60

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 261

Preparación del compuesto 261 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de *{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (397 mg, 0,76 mmoles), produjo el compuesto 261 en la tabla 11 (429 mg, 79% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,92 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 600 (M+H)⁺.

Ejemplo 262

Preparación del compuesto 262 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-3-[(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (430 mg, 0,79 mmoles), produjo el compuesto 262 en la tabla 11 (352 mg, 61% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,83 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,35 (m, 12H), 2,25 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 629 (M+H)⁺.

Ejemplo 263

Preparación del compuesto 263 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}propilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-3-[(3-hidroxipropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (270 mg, 0,53 mmoles), produjo el compuesto 263 en la tabla 11 (140 mg, 38% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,98 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,15 (s. apar., 2H), 3,05 (s. apar., 2H), 2,30 (quintete, 2H), 2,05 (quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 592 (M+H)⁺.

Ejemplo 264

Preparación del compuesto 264 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-3-[(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (280 mg, 0,5 mmoles), produjo el compuesto 264 en la tabla 11 (180 mg, 47% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,96 (br s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,15 (br q, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,20 (br quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 578 (M+H)⁺.

65

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 265

Preparación del compuesto 265 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil(2-metoxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (483 mg, 0,9 mmoles), produjo el compuesto 265 en la tabla 11 (520 mg, 82% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,28 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 618,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 266

Preparación del compuesto 266 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[etil(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (200 mg, 0,37 mmoles), produjo el compuesto 266 en la tabla 11 (155 mg, 57% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,75 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,25 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 267

Preparación del compuesto 267 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]propilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil](propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (150 mg, 0,27 mmoles), produjo el compuesto 267 en la tabla 11 (60 mg; 30% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,75 (br s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,01 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

Ejemplo 268

Preparación del compuesto 268 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]-2-oxoetilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[glicolil(propil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (0,23 g, 0,416 mmoles), produjo el compuesto 268 en la tabla 11 (0,141 g, 46% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,90 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,27 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 269

Preparación del compuesto 269 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}-2-oxoetilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(4-glicolilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida (0,18 g, 0,30 mmoles), produjo el compuesto 269 en la tabla 11 (0,125 g, 52% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,71 (br s, 1H), 10,07(s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,57 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,95 (br s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,31 (m, 6H), 2,37 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 661 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 659 (M-H)⁻.

Ejemplo 270

Preparación del compuesto 270 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-6-fluoroquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-fluoro-7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida (0,205 g, 0,37 mmoles), produjo el compuesto 270 en la tabla 11 (0,183 g, 66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 11,74 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,5 (m, 1H).

Ejemplo 271

Preparación del compuesto 271 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-((6-hidroxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida (0,075 g, 0,14 mmoles), produjo el compuesto 271 en la tabla 11 (0,045 g, 46% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆ + ácido acético d₄): 8,70 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,05 (m, 3H), 1,60 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 604 (M+H)⁺.

Ejemplo 272

Preparación del compuesto 272 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-4-il)amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]acetamida (0,200 g, 0,34 mmoles), produjo el compuesto 272 en la tabla 11 (0,150 g, 57% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,08 (m, 6H), 1,55 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 676 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 273

Preparación del compuesto 273 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (0,086 g, 0,14 mmoles), produjo el compuesto 273 en la tabla 11 (0,075 g, 67% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,70 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (septete, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,52 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 705 (M+H)⁺.

Ejemplo 274

Preparación del compuesto 274 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (0,181 g, 0,33 mmoles), produjo el compuesto 274 en la tabla 11 (0,170 g, 70% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,60 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,99 (septete, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,52 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 636 (M+H)⁺.

Ejemplo 275

Preparación del compuesto 275 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-5-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida (0,120 g, 0,21 mmoles), produjo el compuesto 275 en la tabla 11 (0,100 g, 66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO d₆): 10,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,18 (dd, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,45 (m, 5H), 2,15 (m, 6H);

MS (+ve ESI): 648 (M+H)⁺.

Ejemplo 276

Preparación del compuesto 276 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida dio el compuesto 276 en la tabla 11 (83% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO-d₆): 12,12 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

ES 2 301 981 T3

Ejemplo 277

Preparación del compuesto 277 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de *{(2S)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida dio el compuesto 277 en la tabla 11 (66% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): 12,12 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

Ejemplo 278

Preparación del compuesto 278 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil](tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-1-il}acetamida dio el compuesto 278 en la tabla 11 (81% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): 12,10 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 678 (M+H)⁺.

Ejemplo 279

Preparación del compuesto 279 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-2-oxopiperazin-1-il}etilo

Se agitaron a temperatura ambiente durante 6 horas fosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-2-oxopiperazin-1-il}etilo y di-*tert*-butilo (210 mg, 0,27 mmoles) y cloruro de hidrógeno (0,5 ml de una disolución 4 M en 1,4-dioxano) en 1,4-dioxano (3,0 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico y después se filtró para dar el compuesto 279 en la tabla 11 (206 mg, 98%) como un sólido incoloro:

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): 12,00 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,32 (quintete, 2H);

MS (+ve ESI): 661 (M+H)⁺.

El fosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-2-oxopiperazin-1-il}etilo y di-*tert*-butilo usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

- Se agitaron y se pusieron a reflujo durante 4 h fosfato de tetra-*n*-butilamonio y di-*tert*-butilo (4,0 g, 8,87 mmoles) y 1,2-dibromoetano (5,0 g, 26,7 mmoles) en dimetoxietano (20 ml). Después se enfriaron hasta temperatura ambiente y se filtraron. El filtrado se concentró, se diluyó con éter dietílico, se lavó con disolución acuosa al 20% de carbonato de potasio, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite incoloro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 20-50% de acetato de etilo en iso-hexano para dar fosfato de 2-bromoetilo y di-*tert*-butilo (1,3 g, 46% de rendimiento) como un aceite incoloro:

RMNH (CDCl₃): 4,22 (q, 2H), 3,53 (t, 2H), 1,49 (s, 18H).

- Se añadió fosfato de 2-bromoetilo y di-*tert*-butilo (298 mg, 0,94 mmoles) en tetrahydrofurano (1,0 ml) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,85 mmoles), hidróxido de potasio en polvo (57 mg, 1,0 mmoles) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (55 mg, 0,17 mmoles) en THF (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos y después se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó para dar un aceite incoloro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 2-5% de metanol en diclorometano,

ES 2 301 981 T3

para dar 4-{2-[(di-*tert*-butoxifosforil)oxi]etil}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 55% de rendimiento) como un aceite incoloro:

RMN-¹H (CDCl₃): 7,34 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 1,47 (s, 18H).

c) Se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas 4-{2-[(di-*tert*-butoxifosforil)oxi]etil}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (1,20 g, 2,55 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (100 mg) en metanol (25 ml) y después se filtraron a través de Celite. El filtrado se evaporó para dar fosfato de 2-(2-oxopiperazin-1-il)etilo y di-*tert*-butilo como un aceite incoloro que se disolvió en dimetilacetamida (4,0 ml) que contiene hidrocloreto de 2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (326 mg, 0,64 mmoles) y yoduro de potasio (213 mg, 1,28 mmoles), y la mezcla se calentó entonces a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en disolución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio y después se extrajo con una disolución de 10% de isopropanol en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar un aceite naranja. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contiene 0-4% de amoníaco 7 N en metanol para dar fosfato de 2-{4-[3-(4-{[1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-2-oxopiperazin-1-il}etilo y di-*tert*-butilo (211 mg, 43% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

MS (+ve ESI): 773 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 280

*Preparación del compuesto 280 en la tabla 11 - dihidrogenofosfato de 2-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il]amino]quinazolin-7-il}oxi)etil})(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino]etilo*

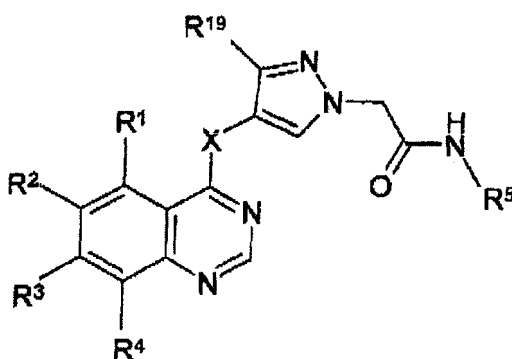
Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 255, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi)etil})(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida dio el compuesto 280 en la tabla 11 (2% de rendimiento):

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): 12,08 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 648 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal o éster del mismo;

en la que:

X es O o NR⁶;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, halo, o -X¹R¹¹;

X¹ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(alquilo C₁₋₆)C(O)-, -C(O)NH- o -C(O)N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹¹ es hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alquenilo C₂₋₄ y heterociclil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, -NR⁹R¹⁰, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁹;

R² es hidrógeno, halo, nitro, ciano o -X²R¹²;

X² es un enlace directo, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₆)-, -OC(O)- o -C(O)O-;

R¹² es hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₄, aril-alquinilo C₂₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alquenilo C₂₋₄ y heterociclil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵;

R³ es hidrógeno, halo o -X³R¹³;

X³ es un enlace directo, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(alquilo C₁₋₆)C(O)-, -C(O)NH- o -C(O)N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹³ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₄, aril-alquinilo C₂₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alquenilo C₂₋₄ y heterociclil-alquinilo C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-heterociclil-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquil C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, halo-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo;

ES 2 301 981 T3

o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxil, alcoxi C₁₋₄, hidroxilalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxilalcoxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, hidroxilalquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halo o -X⁴R¹⁴;

X⁴ es un enlace directo, -O-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

R⁵ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxil, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄-amino, bis(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CONHR¹⁷, -NHCOR¹⁸, -SR¹⁷, -S(O)R¹⁷ y -S(O)OR¹⁷;

R⁹, R¹⁰, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, hidroxilalquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆ y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆;

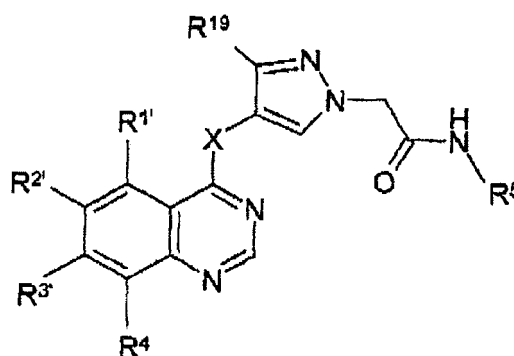
o R⁹ y R¹⁰, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO₂, y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxil, alcoxi C₁₋₄, hidroxilalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxilalcoxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, hidroxilalquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo y bis(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo, y en el que un -CH₂- anular está opcionalmente sustituido con -C(O)-;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄;

R¹⁹ es hidrógeno, hidroxilalquilo C₁₋₄, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -CONR²⁰R²¹, -NHC(O)R²⁰ o -NHC(O)OR²⁰;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo.

2. Un compuesto de fórmula (IA)



o una sal o éster del mismo

en la que X, X¹, X², X³, R⁴, R⁵ y R¹⁹ son como se definen en relación con la fórmula (I), y R^{1'} es hidrógeno, halo, o -X¹R^{11'};

R^{11'} es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, heterociclil-alqueno C₂₋₄ y heterociclil-alquino C₂₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, hidroxil, fosfonooxi, alcoxi C₁₋₄, hidroxilalquilo C₁₋₄, fosfonooxi-alquilo C₁₋₄, -NR^{9'}R^{10'}, -C(O)R^{9'}, -C(O)NR^{9'}R^{10'} y -C(O)OR^{9'};

R^{2'} es hidrógeno, halo, nitro, ciano o -X²R^{12'};

ES 2 301 981 T3

$R^{12'}$ es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-4} , aril-alquinilo C_{2-4} , heterociclilo, heterociclicil-alquilo C_{1-4} , heterociclicil-alquenilo C_{2-4} y heterociclicil-alquinilo C_{2-4} , grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, fosfonooxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$ y $-C(O)OR^{15}$;

$R^{3'}$ es hidrógeno, halo o $-X^3R^{13'}$;

$R^{13'}$ es hidrógeno, fosfonooxi, o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-4} , aril-alquinilo C_{2-4} , heterociclilo, heterociclicil-alquilo C_{1-4} , heterociclicil-alquenilo C_{2-4} y heterociclicil-alquinilo C_{2-4} , grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-NR^{7'}R^{8'}$, $-C(O)NR^{7'}R^{8'}$, halo, hidroxilo, fosfonooxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquil C_{1-4} -carbonilo, fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -carbonilo, amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -amino-alquil C_{1-4} -carbonilo y bis(alquil C_{1-4}) amino-alquil C_{1-4} -carbonilo;

$R^{7'}$ y $R^{8'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterociclicil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -heterociclicil-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , fosfonooxi-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , hidroxilo-cicloalquilo C_{3-6} , fosfonooxi-cicloalquilo C_{3-6} , hidroxilo-alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , fosfonooxi-alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , hidroxilo-cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquil C_{1-4} -cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alquil C_{1-4} -cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-4} -cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-cicloalquilo C_{3-6} , halo-cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , ciano-alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquil C_{1-4} -carbonilo, fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -carbonilo, amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -amino-alquil C_{1-4} -carbonilo y bis(alquil C_{1-4}) amino-alquil C_{1-4} -carbonilo;

$o R^{7'}$ y $R^{8'}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO_2 , y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, fosfonooxi, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , hidroxilo-alquil C_{1-4} -carbonilo, fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -carbonilo, amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -amino-alquil C_{1-4} -carbonilo y bis(alquil C_{1-4}) amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, y en el que un $-CH_2-$ anular está opcionalmente sustituido con $-C(O)-$;

$R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , fosfonooxi-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino-alquilo C_{1-6} y bis(alquil C_{1-6}) amino-alquilo C_{1-6} ;

$o R^{9'}$ y $R^{10'}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, anillo el cual es monocíclico o bicíclico y comprende de 4 a 7 átomos anulares, de los cuales uno es nitrógeno y de los cuales otro se selecciona opcionalmente de N, NH, O, S, SO y SO_2 , y anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, fosfonooxi, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , hidroxilo-alquil C_{1-4} -carbonilo, fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -carbonilo, amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -amino-alquil C_{1-4} -carbonilo y bis(alquil C_{1-4}) amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, y en el que un $-CH_2-$ anular está opcionalmente sustituido con $-C(O)-$;

50 con la condición de que un compuesto de fórmula (IA) contenga al menos un grupo fosfonooxi.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, o una sal o éster del mismo, que contiene sólo un grupo fosfonooxi.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal o éster del mismo, en el que R^1 es hidrógeno, halo o $-OR^{11}$, y R^{11} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclicil-alquilo C_{1-4} , grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquil C_{1-4} -carbonilo, amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -amino-alquil C_{1-4} -carbonilo y bis(alquil C_{1-4}) amino-alquil C_{1-4} -carbonilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal o éster del mismo, en el que R^1 es hidrógeno o $-OR^{11}$, y R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o pirrolidinilmetilo, pirrolidinilmetilo el cual está opcionalmente sustituido con 2-hidroxietilo, glicolilo o N,N-dimetilglicilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal o éster del mismo, en el que R^1 es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ilmetoxi, 1-glicolilpirrolidin-2-ilmetoxi o 1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-2-ilmetoxi.

ES 2 301 981 T3

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 ó 6, o una sal o éster del mismo, en el que R^2 es hidrógeno, halo, $-OR^{12}$ o $-OC(O)R^{12}$, y R^{12} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-4} , arilo, heterociclilo y heterocicilil-alquilo C_{1-4} , grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .
8. Un compuesto según la reivindicación 7, o una sal o éster del mismo, en el que R^2 es hidrógeno o metoxi.
9. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal o éster del mismo, en el que R^2 es hidrógeno.
10. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal o éster del mismo, en el que R^2 es metoxi.
11. Un compuesto según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, o una sal o éster del mismo, en el que R^3 es hidrógeno o $-X^3R^{13}$, y R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, heterociclilo, heterocicililmetilo, heterocicililetilo o heterocicililpropilo, grupos metilo, etilo o propilo los cuales están opcionalmente sustituidos con $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$ o 1 ó 2 sustituyentes halo, hidroxilo o alcoxi C_{1-4} , y grupos heterocicililmetilo, heterocicililetilo o heterocicililpropilo los cuales están opcionalmente sustituidos en el heterociclilo con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , hidroxilalquilo C_{1-4} o hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo.
12. Un compuesto según la reivindicación 11, o una sal o éster del mismo, en el que X^3 es $-O-$, y R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, heterociclilo, heterocicililmetilo, heterocicililetilo o heterocicililpropilo, grupos metilo, etilo o propilo los cuales están opcionalmente sustituido con $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$ o 1 ó 2 sustituyentes halo, hidroxilo o alcoxi C_{1-4} , y grupos heterocicililmetilo, heterocicililetilo o heterocicililpropilo los cuales están opcionalmente sustituidos en el heterociclilo con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , hidroxilalquilo C_{1-4} o hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo.
13. Un compuesto según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, o una sal o éster del mismo, en el que R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -heterocicilil-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , hidroxilcicloalquilo C_{3-6} , hidroxilalquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -aminoalquilo C_{1-4} , bis(alquil C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} e hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo; o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepano, 1,4-diazepano y azabicyclo[3.1.0]hexano, anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo e hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo, y en el que un $-CH_2-$ anular está opcionalmente sustituido con $-C(O)-$.
14. Un compuesto según la reivindicación 2, o una sal o éster del mismo, en el que $R^{1'}$ es hidrógeno, halo o $-OR^{11'}$, y $R^{11'}$ es hidrógeno, fosfonooxi o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicilil-alquilo C_{1-4} , grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, fosfonooxi, alcoxi C_{1-4} , hidroxilalquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alquilo C_{1-4} , hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo, fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo, aminoalquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -aminoalquil C_{1-4} -carbonilo y bis(alquil C_{1-4})aminoalquil C_{1-4} -carbonilo.
15. Un compuesto según la reivindicación 2 o la reivindicación 14, o una sal o éster del mismo, en el que $R^{2'}$ es hidrógeno, halo, $-OR^{12'}$ o $-OC(O)R^{12'}$, y $R^{12'}$ es hidrógeno, fosfonooxi o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-4} , arilo, heterociclilo y heterocicilil-alquilo C_{1-4} , grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 14 ó 15, o una sal o éster del mismo, en el que $R^{3'}$ es hidrógeno, fosfonooxi o $-X^3R^{13'}$, y $R^{13'}$ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo y heterocicilil-alquilo C_{1-4} , grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, halo, hidroxilo, fosfonooxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilalquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alquilo C_{1-4} , hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo, fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo y alquil C_{1-4} -carbonilo.
17. Un compuesto según la reivindicación 16, o una sal o éster del mismo, en el que $R^{7'}$ y $R^{8'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -heterocicilil-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} , fosfonooxi-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , hidroxilcicloalquilo C_{3-6} , fosfonooxicicloalquilo C_{3-6} , hidroxilalquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , fosfonooxi-alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , bis(alquil C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo y fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo; o $R^{7'}$ y $R^{8'}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, diazepano, 1,4-diazepano y azabicyclo[3.1.0]hexano, anillo el cual está opcionalmente sustituido en el carbono o en el nitrógeno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, fosfonooxi, hidroxilalquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fosfonooxi-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo, hidroxilalquil C_{1-4} -carbonilo y fosfonooxi-alquil C_{1-4} -carbonilo, y en el que un $-CH_2-$ anular está opcionalmente sustituido con $-C(O)-$.

ES 2 301 981 T3

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o éster del mismo, en el que X es NH.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o éster del mismo, en el que R⁴ es hidrógeno.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o éster del mismo, en el que R⁵ es arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o éster del mismo, en el que R¹⁹ es hidrógeno, hidroxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo y acetilamino.

22. Un compuesto según la reivindicación 18, o una sal o éster del mismo, en el que R¹⁹ es hidrógeno.

23. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2,2-dimetoxietoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo;

2-(3-(acetilamino)-4-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(quinazolin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-5-isopropoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-5-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

2-(4-{[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

ES 2 301 981 T3

2-[4-({7-[3-(dietilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

5 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-{{6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi}-quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

10 2-[4-({7-[3-(ciclopropilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;

15 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-({6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

20 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

25 2-{4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{4-[(7-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

30 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

35 2-{4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

40 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

45 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

50 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[alil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

55 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[isobutil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

60 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

65 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(6-metoxi-7-{3-[metil(propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;

ES 2 301 981 T3

- 2-{4-[(7-{3-[[2-(diethylamino)etil](metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 5 2-{4-[(7-{3-[[2-(diethylamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-[4-((6-metoxi-7-[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 10 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](isopropil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 15 2-{4-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](2-metoxi)etil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 2-{4-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 2-4-[(7-{3-[(ciclopropil)metil](2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 25 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutil)metil](2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 30 2-{4-[(7-{3-[alil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 35 2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimetil)propil](2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 40 2-(4-{[7-(3-azetid-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 2-{4-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 45 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](isobutil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-((7-[3-(dimetilamino)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)aminol-1*H*-pirazol-1-il]acetamida
- 5 2-[4-[(7-{3-(ciclopropilamino)propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 20 2-[4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]-propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](etil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 2-[4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-{3-[etil(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[isobutil(metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-{3-[etil(propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 2-[4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 60 2-[4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 65 2-[4-[(7-{3-[[2-(dietilamino)etil](etil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

ES 2 301 981 T3

- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(isopropil)-amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 15 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 20 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 25 2-{4-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 2-{4-[(7-{3-[alil(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietyl)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{4-[2-(2-hidroxietyl)etil]-piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]-amino}etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(3-hidroxi)propil]piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{2-[ciclohexil(2-hidroxietyl)amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxietyl)(propil)amino]-etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3-hidroxi-2,2-dietilpropil)-amino]etoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-[(6-metoxi-7-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

ES 2 301 981 T3

2- $\{4-[(7-\{2-[\text{ciclobutil}(2\text{-hidroxietyl})\text{amino}]\text{etoxi}\}-6\text{-metoxiquinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}-N-(2,3\text{-difluorofenil})\text{acetamida}$;

5 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{2-[(2\text{-hidroxietyl})(\text{tetrahidro-}2H\text{-piran-4-il})\text{amino}]\text{etoxi}\}-6\text{-metoxiquinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

$N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{2-[(2S)-2-(\text{hidroximetil})\text{-pirrolidin-1-il}]\text{etoxi}\}-6\text{-metoxiquinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

10 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{2-[(2R)-2-(2\text{-hidroxietyl})\text{-piperidin-1-il}]\text{etoxi}\}-6\text{-metoxiquinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

15 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{2-[(2S)-2-(2\text{-hidroxietyl})\text{-piperidin-1-il}]\text{etoxi}\}-6\text{-metoxiquinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

$N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[(2\text{-hidroxietyl})(\text{propil})\text{amino}]\text{-propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

20 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[(2\text{-hidroxietyl})(\text{isobutil})\text{-amino}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

$N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[(2S)-2-(\text{hidroximetil})\text{-pirrolidin-1-il}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

25 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[(2R)-2-(\text{hidroximetil})\text{-pirrolidin-1-il}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

2- $\{4-[(7-\{3-[\text{ciclopentil}(2\text{-hidroxietyl})\text{amino}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}-N-(2,3\text{-difluorofenil})\text{acetamida}$;

30 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{etil}(2\text{-hidroxietyl})\text{amino}]\text{-propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

35 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

$N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{4-(hidroximetil)piperidin-1-il}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

40 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{3-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-amino}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

2- $\{4-[(7-\{3-[(2\text{-cianoetil})(2\text{-hidroxietyl})\text{amino}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}-N-(2,3\text{-difluorofenil})\text{acetamida}$;

45 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-(4-\{[7-(3\text{-morfolin-4-ilpropoxi})\text{quinazolin-4-il}]\text{amino}\}-1H\text{-pirazol-1-il})\text{acetamida}$;

$N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

50 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{3-(3-hidroxi)propil}]\text{amino}]\text{-propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

55 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{3-(3-hidroxi)propil}]\text{propil}-\text{amino}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

$N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{etil}(3\text{-hidroxi)propil}-\text{amino}]\text{-propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

60 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-\{4-[(7-\{3-[\text{4-(2-hidroxietyl)-3-oxopiperazin-1-il}]\text{propoxi}\}\text{quinazolin-4-il})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}\}\text{acetamida}$;

$N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-[4-(\{7-[3-(\text{propilamino})\text{propoxi}]\text{quinazolin-4-il}\})\text{amino}]-1H\text{-pirazol-1-il}]\text{acetamida}$;

65 $N-(2,3\text{-difluorofenil})-2-(4-\{[7-(3\text{-piperazin-1-ilpropoxi})\text{quinazolin-4-il}]\text{amino}\}-1H\text{-pirazol-1-il})\text{acetamida}$;

ES 2 301 981 T3

- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[glicolil(propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-(4-glicolilpiperazin-1-il)propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{*trans*-2-(hidroximetil)-ciclohexil)amino}propoxi}quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{(2*R*)-2-hidroxi-propil)amino}-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino}propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2,3-dihidroxi-propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-amino}propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 50 2-[4-({7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 60 2-[4-({7-[3-(alilamino)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-{[5-metilisoxazol-3-il)metil]amino}propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-hidroxi-propoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 2-(4-{[7-(3-aminopropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 2-{4-[(7-{2-[ciclohexil(2-hidroxi-etil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-[4-({7-[2-(ciclopropilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-[4-({7-[2-(ciclobutilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

ES 2 301 981 T3

- 2-[4-((7-[2-(ciclopentilamino)etoxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi)etil}(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)etoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{2-[ciclopentil(2-hidroxi)etil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 2-{4-[(7-{2-[ciclopropil(2-hidroxi)etil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 15 2-{4-[(7-{2-[ciclobutil(2-hidroxi)etil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 2-4-[(7-{2-[ciclopentil(3-hidroxi)propil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 20 2-{4-[(7-{2-[ciclopentil(glicol)oil)amino]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-il]etoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(2-{[*trans*-2-(hidroximetil)-ciclohexil]amino)etoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[7-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]-quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil}(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(2-hidroxi)etil]-piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(2-hidroxi)etil]-piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3*S*)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(glicoloilamino)propoxi]-quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

10 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]-propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

15 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

20 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

25 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

30 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(tetrahidrofuran-3-il)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-[(7-(3-morfolin-4-il)propoxi)quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

35 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

40 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(2*S*)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

45 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-[(7-(pirrolidin-3-il)metoxi)quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-[(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

50 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-[(1-glicoloilpirrolidin-3-il)metoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)-amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

55 *N*-(3-fluorofenil)-2-{4-[(7-hidroxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

N-(2-fluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida

60 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-fluorofenil)acetamida;

65 2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-fenilacetamida;

2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-fenilacetamida;

ES 2 301 981 T3

- N*-(2,6-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 5 2-{4-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- 10 2-{4-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(6-fluoro-7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 20 2-{4-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 25 2-{4-[(7-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- 30 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 35 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(4-{[5-isopropoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2-hidroxietil)amino]propoxi}-5-isopropoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 55 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-[3-(4-glicoloilpiperazin-1-il)propoxi]-5-isopropoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
- 60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 65 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 70 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 75 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 80 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 85 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-(*N,N*-dimetilglicil)-pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 90 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietil)-pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 95 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 100 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{4-[(5-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 105 *N*-(3-fluorofenil)-2-(4-{[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;
- 110 *N*-(3-fluorofenil)-2-[4-({7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-1-il}acetamida;

ES 2 301 981 T3

N-(3-fluorofenil)-2-(4-[[7-metoxi-6-(2-morfolin-4-iletoksi)-quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

2-(4-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[4-[(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

benzoato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(4-((6-hidroxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida;

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)-(2-metoxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-{3-(acetilamino)-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo; y

ácido 1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

o una sal o éster de los mismos.

24. Un compuesto de fórmula (IA) seleccionado de:

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)-amino]etilo;

dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo;

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo;

dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;

dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo;

ES 2 301 981 T3

- dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil};
- 5 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etil};
- dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-(propil)amino]etil};
- 10 dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etil};
- dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-amino}etil};
- 15 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-(etil)amino]etil};
- dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo};
- 20 dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo};
- 25 dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo};
- dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etil};
- 30 dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}propilo};
- 35 dihidrogenofosfato de 2-{[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil};
- dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etil};
- 40 dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo};
- dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]propilo};
- 45 dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]-2-oxoetil};
- dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}-2-oxoetil};
- 50 dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-fluoroquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo};
- 55 dihidrogenofosfato de 4-((1-(2-((2,3-difluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-6-ilo};
- dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo};
- 60 dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperazin-1-il}etil};
- dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-isopropoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil};
- 65 dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo};

ES 2 301 981 T3

dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil]pirrolidin-2-il}metilo;

dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-4-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)etil](tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etilo;

dihidrogenofosfato de 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]-2-oxopiperazin-1-il}etilo; y

dihidrogenofosfato de 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-4-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)etil]-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etilo;

o una sal o éster del mismo.

25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o éster del mismo, para uso como medicamento.

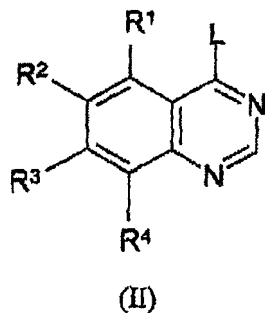
26. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal o éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

27. El uso según la reivindicación 26, en el que la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

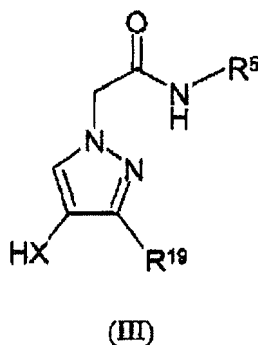
28. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de vejiga, renal o pancreático, o leucemia y linfoma.

29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, procedimiento el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que L es un grupo saliente adecuado, y R¹, R², R³, R⁴ son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III)



en la que R⁵ y R¹⁹ son como se definen en la reivindicación 1

ES 2 301 981 T3

en presencia de ácido clorhídrico en dioxano en una atmósfera inerte, y después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y/o
- 5 ii) eliminar cualquiera de los grupos protectores; y/o
- iii) formar una sal o éster del mismo.

10 31. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento el cual comprende fosforilar un compuesto según la reivindicación 1, seguido de la desprotección del grupo fosfato para dar un compuesto según la reivindicación 2.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65