

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 011 058**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2016** **E 22162126 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024** **EP 4050005**

54 Título: **Inhibidores de bromodominio BET bicíclicos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

25.11.2015 US 201562259894 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2025

73 Titular/es:

CONVERGENE LLC (50.00%)
4800 Montgomery Lane, 10th Floor
Bethesda, MD 20814, US y
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF
HEALTH AND HUMAN SERVICES (50.00%)

72 Inventor/es:

STROVEL, JEFFREY WILLIAM;
YOSHIOKA, MAKOTO;
MALONEY, DAVID J.;
YANG, SHYH MING;
JADHAV, AJIT y
URBAN, DANIEL JASON

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 3 011 058 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

Inhibidores de bromodominio BET bicíclicos y usos de los mismos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio del No. de serie de los EE UU 62/259.894, presentada el 25 de noviembre, 2015.

10 **Declaración respecto a investigación o desarrollo federalmente patrocinados**

Esta invención se creó en la realización de una Investigación Cooperativa y Acuerdo de Desarrollo con los Institutos Nacionales de Salud (NIH), una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos en esta invención.

15 **Los nombres de las partes a un acuerdo de investigación conjunto**

Esta invención es el objeto de un acuerdo de investigación conjunto entre ConverGene, LLC y los Institutos Nacionales de Salud (NIH), una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos.

20 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I como se reivindica que inhiben que proteínas que contienen bromodominios se unan a proteínas acetiladas, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y a compuestos como se reivindican para uso en métodos para tratar una amplia variedad de afecciones médicas, enfermedades o trastornos.

Antecedentes de la invención

La remodelación de cromatina epigenética es un mecanismo central para la regulación de la expresión génica. La modulación farmacológica del cambio epigenético representa un nuevo modo de intervenciones terapéuticas para cáncer e inflamación. Evidencia nueva sugiere que tales modulaciones epigenéticas también pueden proporcionar un medio terapéutico para el tratamiento de obesidad, así como enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas, psiquiátricas e infecciosas.

El genoma eucariota está organizado en una unidad de empaquetamiento básica llamada nucleosoma, que está compuesta de aproximadamente 147 pares de bases de hélice de ADN bicatenario enrollada alrededor de un octámero de histona, que, a su vez, consiste en dos subunidades cada una de proteínas H2A, H2B, H3 y H4. Los nucleosomas están adicionalmente empaquetados en estructuras de cromatina, que pueden existir en un estado relativamente suelto de eucromatina o en una estructura de heterocromatina firmemente empaquetada. La transición de heterocromatina a eucromatina permite la transcripción de genes, aunque no todos los genes en la estructura de eucromatina se transcriben. Esta transición de heterocromatina a eucromatina está controlada por modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas, incluyendo acetilación de residuos de lisina en las proteínas H3/H4. La acetilación de histonas está catalizada por histona acetiltransferasas (HAT), que producen estructuras de eucromatina abierta que permite la transcripción de genes incluyendo genes supresores tumorales. Por el contrario, la desacetilación de histonas produce la supresión de tales genes y esta actividad está catalizada por histona desacetilasas (HDAC). La inhibición de las histona desacetilasas es una manera de tratamiento de cáncer y se ha mostrado que vorinostat (Zolinda®), un inhibidor de histona desacetilasa, es un fármaco eficaz para linfoma cutáneo de células T en seres humanos.

La acetilación de histonas también está modulada por proteínas que contienen bromodominios. Un bromodominio es un haz de aproximadamente 110 aminoácidos de longitud evolutivamente conservado de cuatro hélices alfa que se une a residuos de acetil lisina de proteínas acetiladas. Estos dominios están presentes en un número de proteínas asociadas a cromatina incluyendo las HAT. Los bromodominios se identificaron por primera vez como un novedoso motivo estructural en la proteína brahma, un regulador de genes homeóticos de *Drosophila*, pero también se encuentran en proteínas en seres humanos y levadura ya sea como dominios de copia única o contiguamente repetidos, y se piensa que confieren especificidad para el patrón complejo de modificaciones epigenéticas conocido como el código de histona (Cell. 7 Feb 1992;68(3):561-72; J. Biomol. Screen. Dic 2011;16(10):1170-85). El genoma humano codifica aproximadamente 50 proteínas que contienen bromodominios (Bioinformatics. 12 Jun 2004;20(9):1416-27), algunas de las cuales pueden estar implicadas en etiología de cáncer, inflamación, obesidad, enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas, psiquiátricas e infecciosas (Med. Chem. Commun. 4 Enero 2012 3(2):123-134; Curr. Opin. Drug Discov. Devel. Sep 2009;12(5):659-65; Discov. Med. Dic 2010;10(55):489-99; FEBS Lett. 4 Agosto 2010;584(15):3260-8; J. Virol. Sep 2006;80(18):8909-19; J. Virol. Jul 2005;79(14):8920-32; Curr. Opin. Pharmacol. Feb 2008;8(1):57-64). Por tanto, la inhibición y/o modulación de proteínas que contienen bromodominios puede presentar un nuevo modo de intervención farmacológica para tales enfermedades.

De aproximadamente 50 proteínas que contienen bromodominios codificadas por el genoma humano, las proteínas BET representan una pequeña familia de proteínas que incluyen BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Las proteínas BET contienen dos bromodominios en tándem seguidos por un dominio extraterminal (ET) para interacción proteína-proteína en la región carboxi terminal (J. Biol Chem. 4 Mayo 2007;282(18):13141-5). Las proteínas BET se unen a nucleosomas acetilados y se piensa que funcionan abriendo la estructura de la cromatina y/o facilitando el inicio transcripcional (Front. Biosci. 1 Agosto 2001;6:D1008-18).

Previamente, la inhibición de BRD4, ya sea por un ARNi específico de BRD4 o por un inhibidor de BET de molécula pequeña (JQ1), se mostró inequívocamente que inducía supresión del oncogén MYC (Nature 3 agosto 2011;478(7370):524-8). Esta supresión indirecta de la expresión génica de MYC como un efecto secundario de la inhibición de BRD4 comprende el mecanismo central de acción ejercida por un inhibidor de BET.

Se mostró que la inhibición de las proteínas BET era una manera eficaz de intervención en modelos de roedores de carcinoma de línea media NUT humano, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt y leucemia mieloide aguda al suprimir la expresión del gen *MYC* (Nature 23 Dic 2010;468(7327):1067-73; Cell. 16 Sep 2011;146(6):904-1; Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 4 Oct 2011;108(40):16669-74), así como el gen *MYCN* (Cancer Discov. Mar 2013; 3(3) 308-23). *MYC* y genes homólogos son algunos de los genes más sobreexpresados en cánceres humanos; sin embargo, no ha habido un compuesto farmacéutico que directamente antagonice la actividad de proteínas codificadas por el gen *MYC* y genes homólogos hasta la fecha en parte debido a la falta de sitios de unión de fármaco eficaces. Por tanto, existe una necesidad para un medio de supresión indirecta de la expresión de *MYC* y genes homólogos inhibiendo los bromodominios de las proteínas BET que proporcione un modo eficaz de tratamiento para varias enfermedades, trastornos o afecciones médicas, incluyendo varios cánceres.

El documento WO 2011/054846 divulga derivados de imidazo [4,5-c] quinolina y sales de los mismos como inhibidores de bromodominios, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y su uso en terapia.

El documento WO 2015/015318 se refiere a quinazolininas como inhibidores de bromodominios, que son útiles para la inhibición de la función de proteínas BET al unirse a bromodominios, y su uso en terapia.

El documento WO 2012/143416 divulga compuestos de quinolina, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y su uso en terapia.

La publicación de Z.-G. Gao et al. en Molecular Pharmacology, vol. 63, no. 6, páginas 1021-1031 se refiere a la identificación de residuos esenciales implicados en la modulación alostérica del receptor de adenosina A3 humano.

El documento WO 2016/120808 divulga heteroarilaminoisoquinolinas, así como a un método para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas, y el uso de las mismas para el tratamiento y/o la prevención de afecciones asociadas con la alteración de la actividad de β -galactosidasa, especialmente galactosidasa beta-1 o GLB1, incluyendo gangliósidos GM1 y síndrome de Morquio, tipo B.

El documento EP 1 012 166 B se refiere a derivados de 1-amino-7-isoquinolina como inhibidores de serina proteasas.

El documento EP 0 393 926 divulga derivados de 1-aminoisoquinolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia como inhibidores de secreción de ácido gástrico.

La publicación de Yang S.H. et al. en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 20, no. 17, páginas 5277-5281 se refiere a la síntesis, evaluación in vivo e in vitro de 3-arilisoquinolinaminas como potentes agentes antitumorales.

La publicación de Bhavin Marvania et al. en European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 83, páginas 695-708 se refiere a la síntesis y evaluación biológica de agentes alquilantes dirigidos a ADN, conjugados de fenilo N-mostaza-4-anilinoquinolina que contienen un enlazador de urea.

El documento WO 2006/121767 divulga compuestos de 4-aminoquinolina, composiciones farmacéuticas de tales compuestos, kits que comprenden tales compuestos, y usos de tales compuestos para preparar medicamentos y tratar afecciones relacionadas con virus en animales.

El documento EP 2 072 502 se refiere a quinolina sustituida con sulfoximida y derivados de quinazolina como inhibidores de quinasas.

El documento US 3 755 332 divulga indazolaminoquinolinas sustituidas, sales de adición ácida de las mismas, así como a N-óxidos de las mismas como agentes antiinflamatorios, antihipertensivos y antipalúdicos.

El documento EP 1 430 030 B1 se refiere a antagonistas de canales de calcio de tipo N para el tratamiento de dolor.

El documento WO 2008/117079 divulga compuestos antimicrobianos basados en 4-aminoquinolina.

El documento WO 93/03030 divulga derivados de quinolina como inmunoestimulantes.

El documento WO 2008/141843 divulga quinazolina sustituida con sulfoximina y derivados de quinazolina como inhibidores de quinasas.

El documento WO 2011/140442 se refiere a amino-quinolinas como inhibidores de quinasas.

La publicación de Moyer M.P. et al. en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 2, no. 12, páginas 1589-1594 se refiere a la síntesis e identificación de derivados de 4,6-diaminoquinolina como inmunoestimulantes.

La publicación de Abouzid K. et al. en Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 16, no. 16, páginas 7543-7551 se refiere al diseño, síntesis y actividad antitumoral in vitro de derivados de 4-aminoquinolina y 4-aminoquinazolina que se dirigen a la tirosina quinasa EGFR.

El documento WO 2014/089546 divulga inhibidores covalentes, irreversibles de molécula pequeña que modifican la forma sulfenilo (es decir, ácido sulfénico, RSOH y sulfenamida, RSNR'2) de proteínas terapéuticamente importantes (en particular, quinasas y fosfatasas), donde las composiciones incluyen un compuesto que tiene una estructura central arilo o heterocíclica sustituida que fomenta las interacciones de unión con una proteína específica, y un centro de reacción nucleófilo (carbono, nitrógeno, azufre o fósforo) que es capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína modificado con ácido sulfénico o sulfenamida en la proteína.

El documento WO 2013/003586 divulga quinazolinas como compuestos terapéuticos y métodos relacionados de uso, y describe tratar trastornos usando compuestos que modulan tirosina fosfatasa enriquecida en el estriado (STEP). Los trastornos ejemplares incluyen esquizofrenia y deficiencia cognitiva.

El documento EP 3 056 207 se refiere a compuestos terapéuticos y métodos de tratar trastornos usando tales compuestos que modulan tirosina fosfatasa enriquecida en el estriado (STEP). Los trastornos ejemplares incluyen esquizofrenia y deficiencia cognitiva.

El documento WO 2012/040499 proporciona compuestos útiles para tratar enfermedades, incluyendo neoplasias y trastornos metabólicos. Los compuestos modulan la función de GLUT1 y/o actividad AMPK.

El documento EP 2 221 301 divulga derivados de heteroariloxi quinazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen un efecto de activación de glucoquinasa y son útiles en el campo de medicinas para el tratamiento para diabetes y obesidad.

El documento WO 2012/125913 se refiere a métodos y usos de moléculas en forma de pinza que construyen enzimas bifuncionales. Los compuestos son agentes útiles para inhibir trastornos proliferativos de células, especialmente esos trastornos caracterizados por sobreactividad y/o actividad inapropiada de un EGFR, incluyendo cánceres relacionados con EGFR.

El documento EP 2 650 286 divulga derivados de quinazolina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones que contienen tales compuestos, así como métodos para usar los compuestos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

El documento WO 2008/054599 se refiere a inhibidores de ROCK1 y ROCK2, que pueden ser selectivos para ROCK2, y métodos de modular las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de tales compuestos. También se proporcionan métodos de inhibir ROCK1 y/o ROCK2. También se proporcionan tratamientos que combinan inhibidores de ROCK1 y/o ROCK2 con estatinas.

El documento EP 1 865 958 B1 se refiere a inhibidores de ROCK1 y ROCK2 y métodos de modular las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de tales compuestos. También se proporcionan métodos de inhibir ROCK1 y/o ROCK2 que son útiles para el tratamiento de enfermedad.

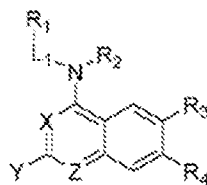
El documento EP 1 854 789 divulga derivados de quinazolina que tienen actividad inhibidora de tirosina quinasa. Los compuestos inhiben tanto el receptor tirosina quinasa de EGF como la tirosina quinasa HER2.

La publicación de Timothy J. Stuhlmiller et al. en Cell Reports, vol. 11, no. 3, páginas 390-404 se refiere a la inhibición de la reprogramación del quimoma inducida por lapatinib en cáncer de mama positivo para ERBB2 dirigiéndose a los bromodominios de la familia BET.

Compendio de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones.

La presente divulgación incluye compuestos como se reivindican que se unen a proteínas que contienen bromodominios y posteriormente modulan la unión de proteínas acetiladas a proteínas que contienen bromodominios. En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I,



Fórmula I

en donde cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, X, Y, y Z es como se define en las reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, isómeros y profármacos de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la reivindicación 1.

En algunas formas de realización, R₈ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -OC(O)NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NR₁₁C(O)OR₁₂, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -NR₁₁C(O)NR₁₂R₁₃, -(CH₂)_m-R₁₆, -(CH₂)_q-R₁₇, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄,

siempre que cuando R₈ está unido a un átomo de nitrógeno (por ejemplo, un átomo de nitrógeno de R₁, R₂, o un grupo heterocicloalquilo formado por R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁) R₈ se selecciona de R₂₁, en donde R₂₁ es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, o -S(O)₂R₁₁, en donde dichos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₄.

En algunas formas de realización, el alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo de R₂₁ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R₁₄ independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización R₂₁ es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, o -S(O)₂R₁₁, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con NR₁₁R₁₂.

En algunas formas de realización R₂₁ es alquilo de C₁₋₆, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, o -S(O)₂R₁₁, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con NR₁₁R₁₂.

En algunas formas de realización R₂₁ es C(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, o C(O)NH(ciclopropilo).

En algunas formas de realización R₂₁ es C(O)CH₃ o S(O)₂CH₃.

En algunas formas de realización, R₈ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -OC(O)NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NR₁₁C(O)OR₁₂, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -NR₁₁C(O)NR₁₂R₁₃, -(CH₂)_m-R₁₆, -(CH₂)_q-R₁₇, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄,

siempre que cuando R₈ está unido a un átomo de carbono (por ejemplo, un átomo de carbono de R₁, R₂, o un grupo heterocicloalquilo formado por R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁) R₈ se selecciona de R_{8a}, en donde R_{8a} es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dichos alquilo de C₁₋₆, fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 R₁₄ independientemente seleccionados.

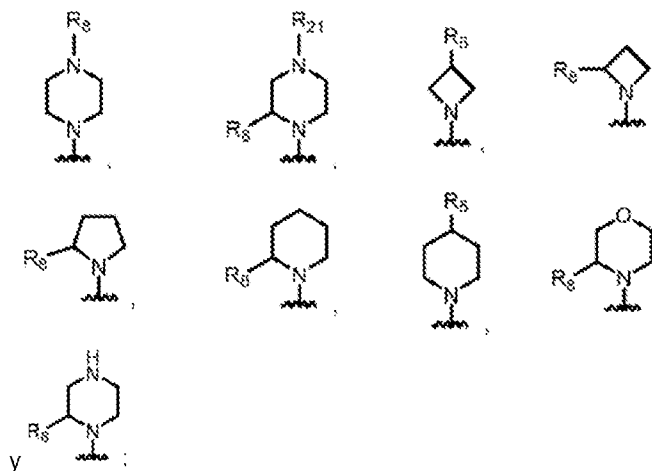
En algunas formas de realización, R_{8a} es bencilo, fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 R₁₄ independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 R₁₄ independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo o tienilo, en donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF_3 , CN, NH_2 , $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-4} , y $-NHC(O)$ -alqueno de C_{1-4} ; y dicho tienilo puede opcionalmente estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF_3 , CN, NH_2 , $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-4} , y $-NHC(O)$ -alqueno de C_{1-4} .

El compuesto es un compuesto como se reivindica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



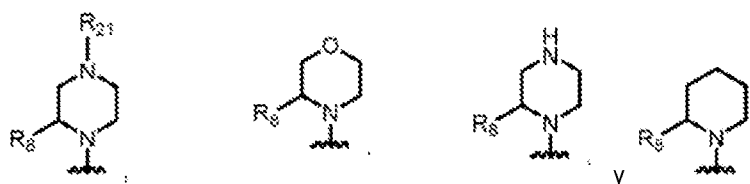
en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización R_{21} es alquilo de C_{1-6} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con $NR_{11}R_{12}$.

En algunas formas de realización R_{21} es $C(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, o $C(O)NH$ (ciclopropilo).

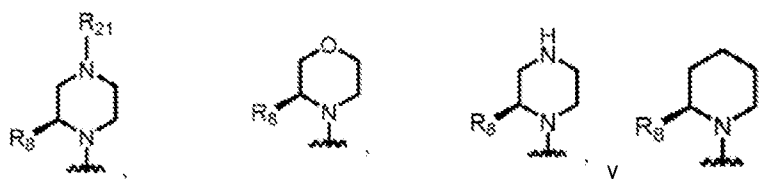
En algunas formas de realización R_{21} es $C(O)CH_3$ o $S(O)_2CH_3$.

En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



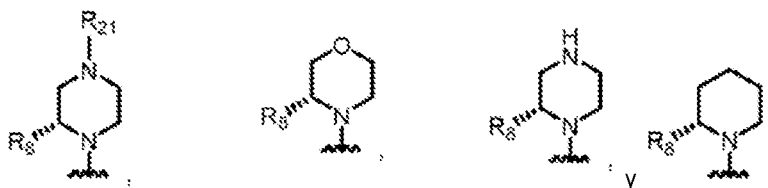
en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



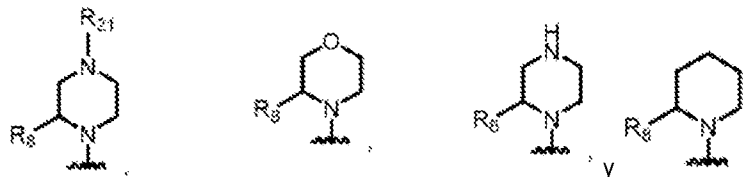
en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con $NR_{11}R_{12}$.

En algunas formas de realización R_{21} es $C(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, o $C(O)NH(\text{ciclopropilo})$.

En algunas formas de realización R_{21} es $C(O)CH_3$ o $S(O)_2CH_3$.

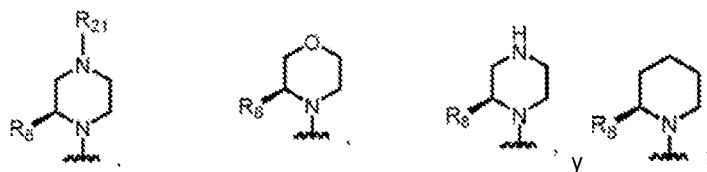
En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R_8 es fenilo; y

en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

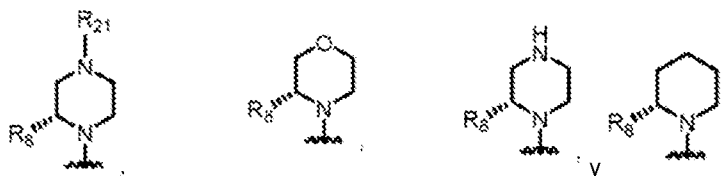
En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R_8 es fenilo; y

en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R_8 es fenilo; y

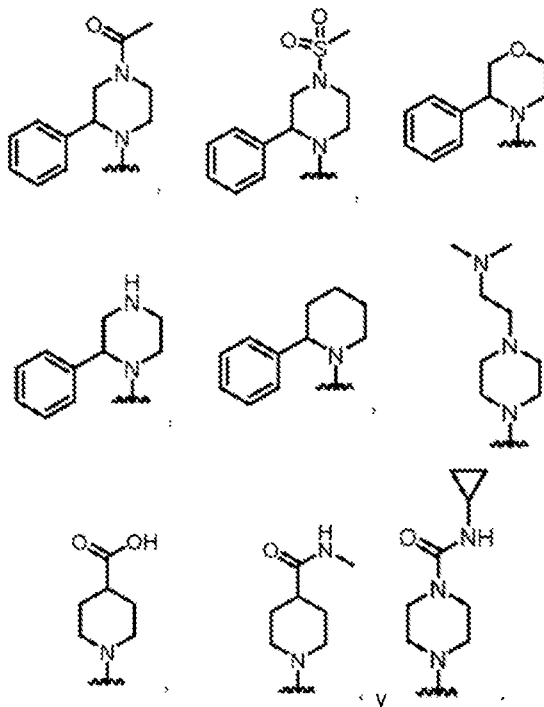
en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con $NR_{11}R_{12}$.

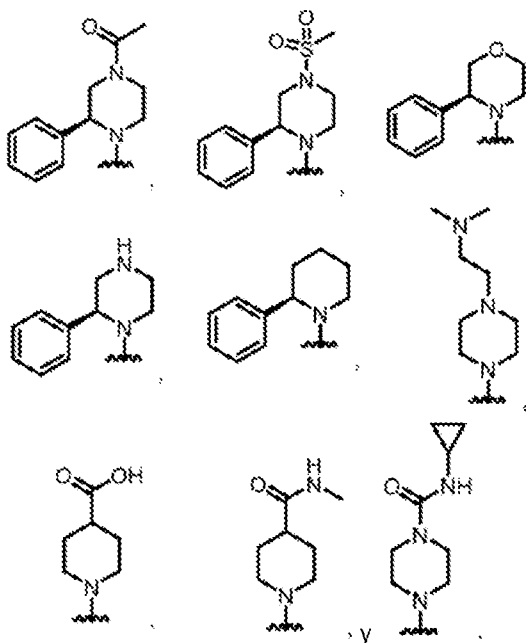
En algunas formas de realización R_{21} es $C(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, o $C(O)NH(\text{ciclopropilo})$.

En algunas formas de realización R_{21} es $C(O)CH_3$ o $S(O)_2CH_3$.

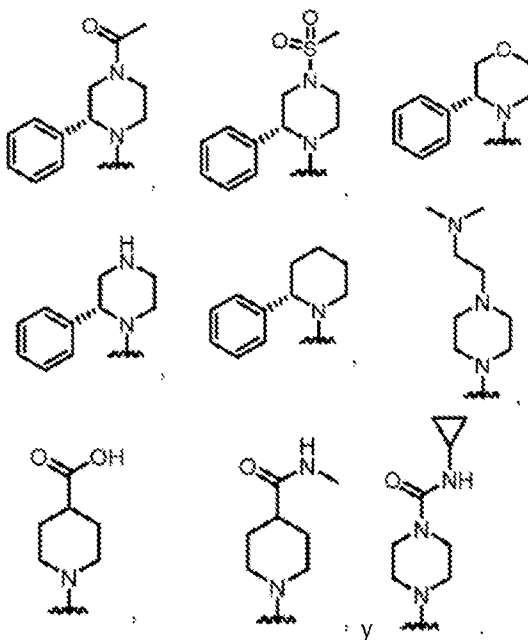
En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:

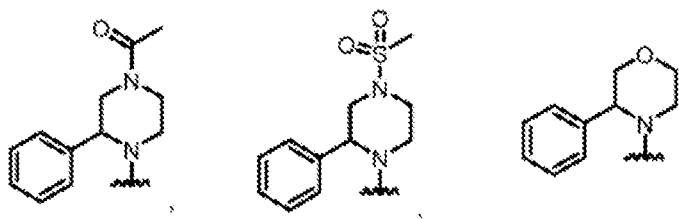


- 5 En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:

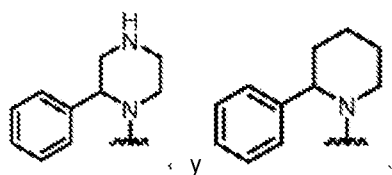


10

En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:

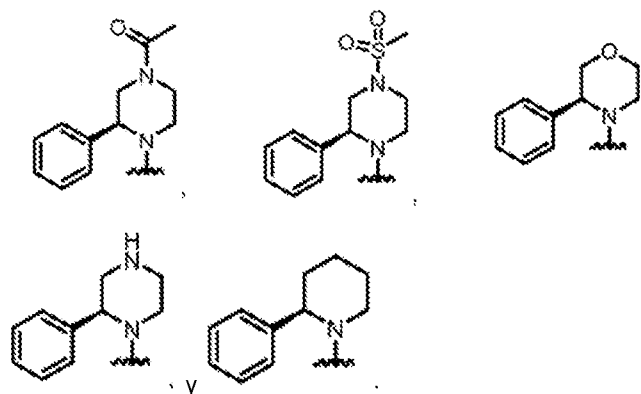


15



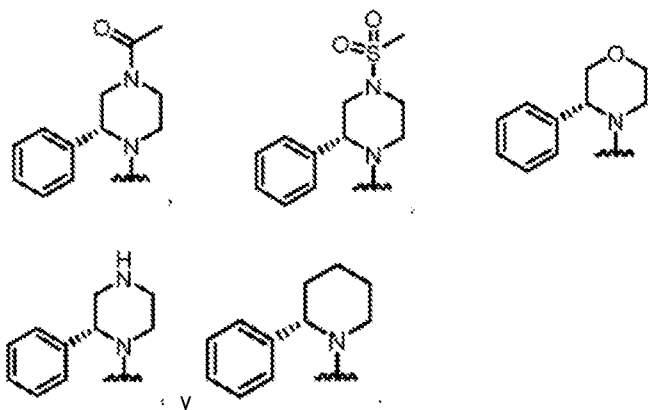
En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:

5



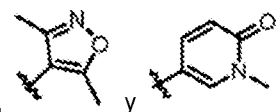
En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:

10

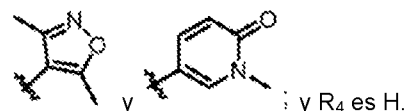


15

En algunas formas de realización, R_3 se selecciona del grupo que consiste en H,



En algunas formas de realización, R_3 se selecciona del grupo que consiste en



y R_4 es H.

20 En algunas formas de realización, X es CH.

En algunas formas de realización, X es N.

En algunas formas de realización, Z es CH.

25

En algunas formas de realización, Z es N.

En algunas formas de realización, X es CH y Z es N.

30 En algunas formas de realización, tanto X como Z son N.

En algunas formas de realización, X es N; y Z es CH.

5 En algunas formas de realización, Y se selecciona del grupo que consiste en NR_6R_7 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 R_8 independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, Y es NR_6R_7 .

10 En algunas formas de realización, Y es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$.

En algunas formas de realización, Y es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$.

15 En algunas formas de realización, Y es heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_8 .

20 En algunas formas de realización, Y es heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R_8 independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R_{14} independientemente seleccionados;

25 cada R_{11} de OR_{11} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R_{14} independientemente seleccionados;

30 cada R_{12} de $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} ; y cada R_{14} unido a R_8 o R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{18}$, en donde dicho fenilo, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos metilo.

35 En algunas formas de realización, Y es heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R_8 independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 R_{14} independientemente seleccionados;

40 en donde cada R_{11} de $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{11}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R_{14} independientemente seleccionados; y en donde cada R_{14} unido a R_8 o R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, metilo, OH, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, 1-metil-1H-imidazolilo, 1,3-dimetil-1H-pirazolilo, y 1-metilacetidinilo.

45 En algunas formas de realización, Y es heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_8 .

50 En algunas formas de realización, Y es heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R_8 independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R_{14} independientemente seleccionados;

55 cada R_{11} de OR_{11} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R_{14} independientemente seleccionados;

60 cada R_{12} de $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} ; y cada R_{14} unido a R_8 o R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{18}$, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos metilo.

65 En algunas formas de realización, Y es heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_8 independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, en donde

dicho alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₄ independientemente seleccionados;

en donde cada R₁₁ de -C(O)R₁₁, y -C(O)NHR₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R₁₄ independientemente seleccionados; y

en donde cada R₁₄ unido a R₈ o R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, metilo, OH, N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, 1-metil-1H-imidazolilo, 1,3-dimetil-1H-pirazolilo, y 1-metilacetidinilo.

En algunas formas de realización, Y es cloro, metilo, metoxi, NHR₇, -C(O)R₁₁, -C(O)NHR₁₁, piridinilo, piperacinilo, pirazolilo, piperidinilo, tienilo, isoxazolilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, diacepanilo, 1,1-dioxidotiormofolinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinilo, 7-azaespiro[3.5]nonanilo, 1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-onilo, y 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridinilo, en donde dicho piridinilo, piperacinilo, pirazolilo, piperidinilo, tienilo, isoxazolilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, diacepanilo, 1,1-dioxidotiormofolinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinilo, 7-azaespiro[3.5]nonanilo, 1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-onilo, y 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R₈ independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, -C(O)R₁₁, -C(O)NHR₁₁, y S(O)₂CH₃, en donde dicho alquilo de C₁₋₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₄ independientemente seleccionados;

en donde cada R₁₁ de -C(O)R₁₁, y -C(O)NHR₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R₁₄ independientemente seleccionados; y

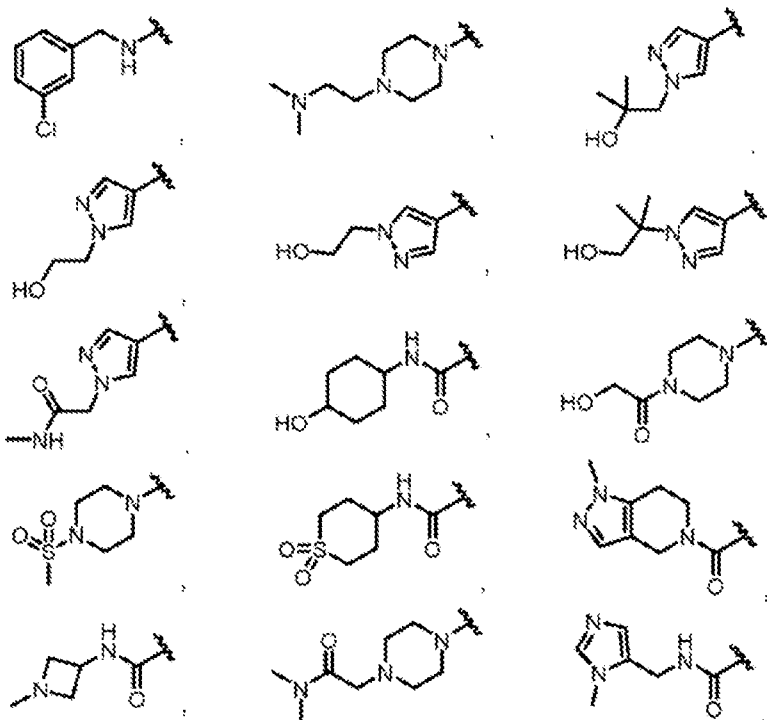
en donde cada R₁₄ unido a R₈ o R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, metilo, OH, N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, 1-metil-1H-imidazolilo, 1,3-dimetil-1H-pirazolilo, y 1-metilacetidinilo.

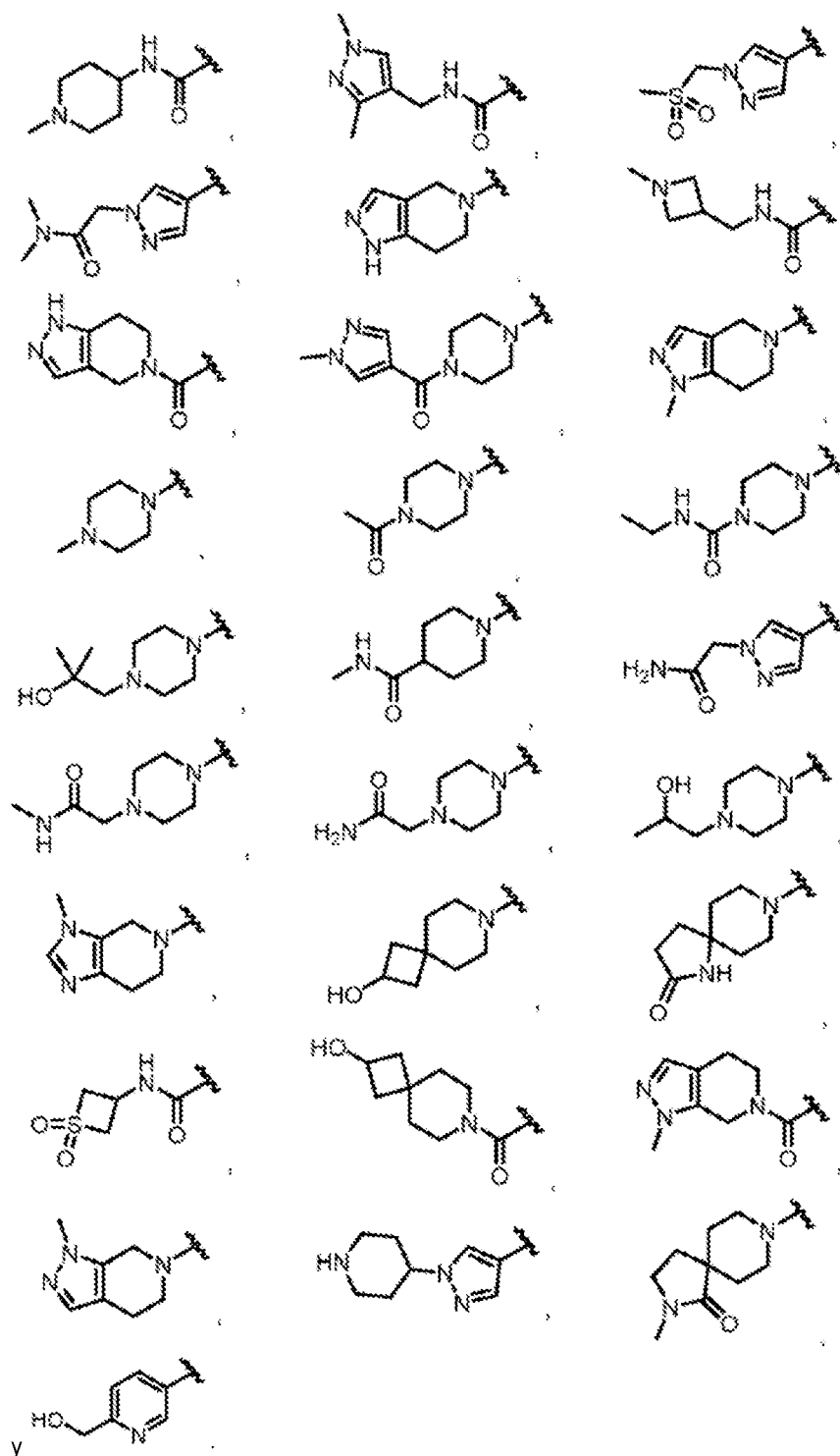
En algunas formas de realización, Y es H, -C(O)R₁₁, -C(O)NHR₁₁, piperacinilo, pirazolilo, piperidinilo o tienilo, en donde dicho piperacinilo, pirazolilo, piperidinilo, tienilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R₈ independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, -C(O)R₁₁, -C(O)NHR₁₁, y S(O)₂CH₃, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₄ independientemente seleccionados;

en donde cada R₁₁ de -C(O)R₁₁, y -C(O)NHR₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R₁₄ independientemente seleccionados; y

en donde cada R₁₄ unido a R₈ o R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, metilo, OH, N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, 1-metil-1H-imidazolilo, 1,3-dimetil-1H-pirazolilo, y 1-metilacetidinilo.

En algunas formas de realización, Y se selecciona del grupo que consiste en:





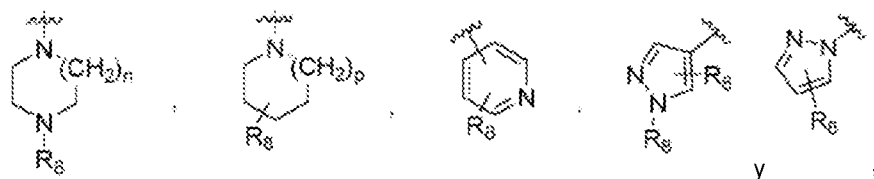
En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde:

5

X es CH o N;

Z es CH o N, con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y es -C(O)NR₁₁R₁₂, heterocicloalquilo o heteroarilo seleccionado de:

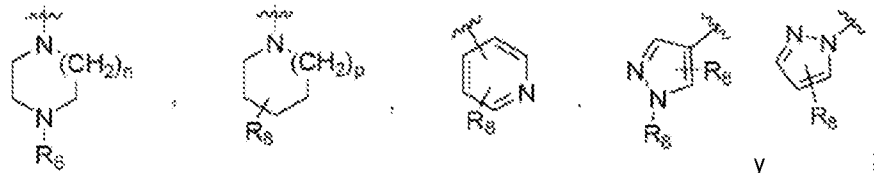


en donde:

- 5 n es 1 o 2;
p es 0, 1 o 2;
R₈ es alquilo de C₁-C₆ o -(CH₂)_m-R₁₆ o -(CH₂)_q-R₁₇;
m es 1, 2, 3, o 4;
q es 2, 3, o 4;
R₁₆ es -CO₂H o -C(O)NR₆R₇; y
10 R₁₇ es OH o NR₆R₇.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde:

- 15 X es CH o N;
Z es CH o N, con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;
Y es un heterocicloalquilo o heteroarilo seleccionado de:



en donde:

- 20 n es 1 o 2;
p es 0, 1 o 2;
R₈ es H, alquilo de C₁-C₆ o -(CH₂)_m-R₁₆ o -(CH₂)_q-R₁₇;
m es 1, 2, 3, o 4;
q es 2, 3, o 4;
25 R₁₆ es -CO₂H o -C(O)NR₆R₇; y
R₁₇ es OH o NR₆R₇.

En algunas formas de realización:

- 30 X es CH o N;
Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;
Y se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, alquilo de C₁₋₆, OR₅, NR₆R₇, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂,
cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde
35 dicho cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros puede
estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;
R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, forman un grupo heterocicloalquilo como se reivindica que está
opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₈ independientemente seleccionados;
R₃ se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros, en donde
40 dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1,
2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;
R₄ es H;
R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆ y fenilo, en donde dicho fenilo puede estar opcionalmente
sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;
cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆;
45 cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10
miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido
con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;
cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀,
heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, fenilo, CN, OR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -
50 C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, y S(O)₂R₁₁, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo
de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₁₄ independientemente seleccionados;
cada R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆,
heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de
C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con
55 1, 2, 3 o 4 R₁₄ independientemente seleccionados;

cada R₁₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆;
 cada R₁₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo de C₁₋₆, CN, OR₁₈, NR₁₈R₁₉, C(O)R₁₈, C(O)OR₁₈, C(O)NR₁₈R₁₉, S(O)₂R₁₈, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y fenilo, en donde dicho cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 5 R₁₅ independientemente seleccionados;
 cada R₁₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₃, halógeno y CN;
 cada R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆; y
 cada R₁₉ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆.

En algunas formas de realización:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, alquilo de C₁₋₆, NR₈R₇, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, forman un grupo heterocicloalquilo como se reivindica que está opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

R₄ es H;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆;

cada R₇ es un grupo alquilo de C₁₋₆ independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, OR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, S(O)₂R₁₁, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₁₄ independientemente seleccionados;

cada R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄;

cada R₁₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆;

cada R₁₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, OR₁₈, NR₁₈R₁₉, C(O)R₁₈, C(O)NR₁₈R₁₉, y S(O)₂R₁₈, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₅;

cada R₁₅ es CH₃ o CN;

cada R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆; y

cada R₁₉ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆.

En algunas formas de realización:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, NR₈R₇, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, forman un grupo heterocicloalquilo como se reivindica que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

R₄ es H;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆;

cada R₇ es un grupo alquilo de C₁₋₆ independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo, OR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, S(O)₂R₁₁, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₁₄ independientemente seleccionados;

cada R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₁₄ independientemente seleccionados;

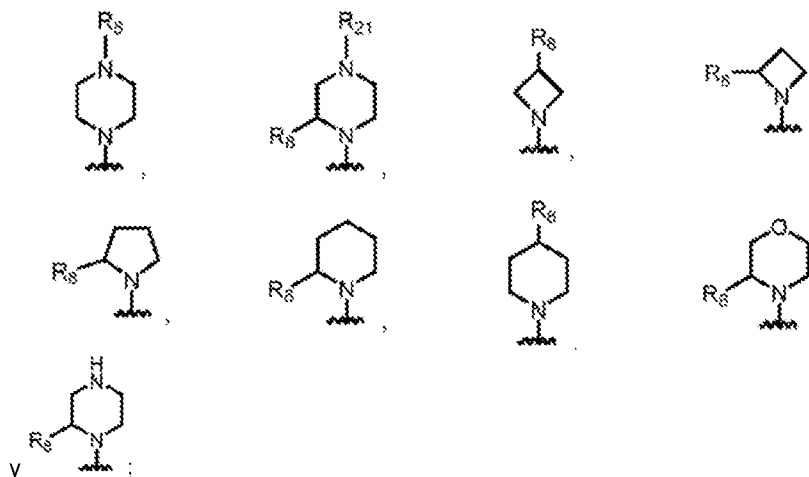
cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;
 cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $NR_{18}R_{19}$, $C(O)R_{18}$, $C(O)NR_{18}R_{19}$, y $S(O)_2R_{18}$, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{15} independientemente seleccionados;
 cada R_{15} es CH_3 o CN ;
 cada R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ; y
 cada R_{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} .

En algunas formas de realización:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, NR_6R_7 , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;
 R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



R_3 se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

R_4 es H;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_7 es un grupo alquilo de C_{1-6} independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y fenilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $NR_{18}R_{19}$, $C(O)R_{18}$, $C(O)NR_{18}R_{19}$, y $S(O)_2R_{18}$, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{15} independientemente seleccionados;

cada R_{15} es CH_3 o CN ;

cada R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ; y

en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros y fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización:

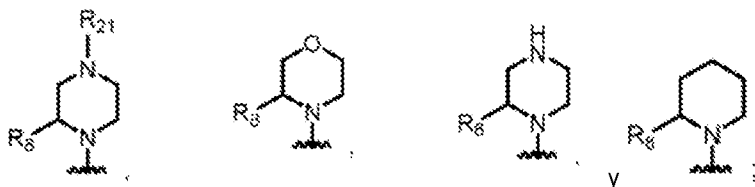
X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

- 5 Y se selecciona del grupo que consiste en H, NR_6R_7 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:

10



R_3 se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

15

R_4 es H;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_7 es un grupo alquilo de C_{1-6} independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

20

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

25

cada R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

30

cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{18}$, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{15} independientemente seleccionados;

cada R_{15} es CH_3 o CN ;

35

cada R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ; y

R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{ciclopropilo})$.

En algunas formas de realización:

40

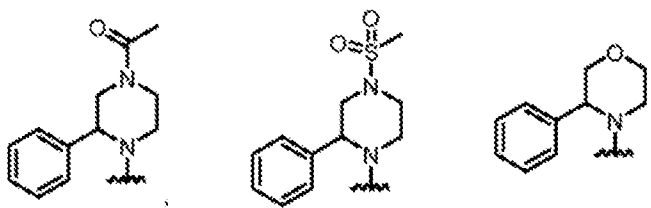
X es CH o N;

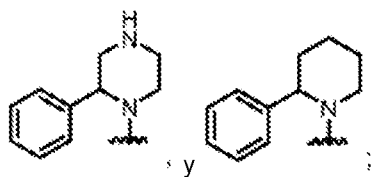
Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, NR_6R_7 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

45

R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:





R_3 se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

R_4 es H;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_7 es un grupo alquilo de C_{1-6} independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $NR_{18}R_{19}$, $C(O)R_{18}$, $C(O)NR_{18}R_{19}$, y $S(O)_2R_{18}$, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_{15} independientemente seleccionados;

cada R_{15} es CH_3 o CN ;

cada R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ; y

cada R_{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} .

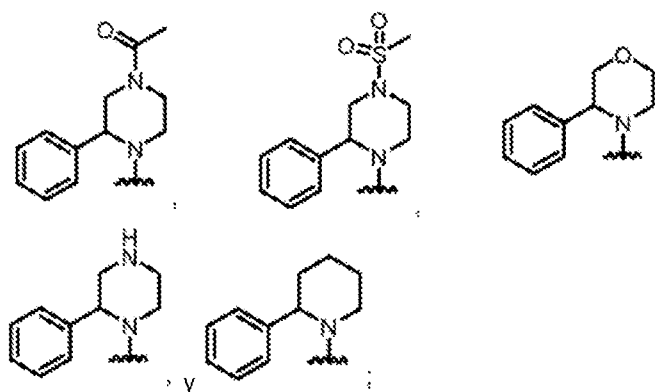
En algunas formas de realización:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, NHR_7 , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NHR_{11}$, piperacínilo, pirazolilo, piperidinilo, y tienilo, en donde dicho piperacínilo, pirazolilo, piperidinilo, y tienilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 R_8 independientemente seleccionados;

R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



R_3 es isoxazolilo, pirazolilo, 2-oxopiridinilo, 2-hidroxipiridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo;

R_4 es H;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_7 es un grupo alquilo de C_{1-6} independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 R_8 independientemente seleccionados;

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo

de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₄ independientemente seleccionados;

cada R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₄ independientemente seleccionados;

cada R₁₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆;

cada R₁₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR₁₈, NR₁₈R₁₉, C(O)R₁₈, C(O)NR₁₈R₁₉, y S(O)₂R₁₈, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₅ independientemente seleccionados;

cada R₁₅ es CH₃ o CN;

cada R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆; y

cada R₁₉ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆.

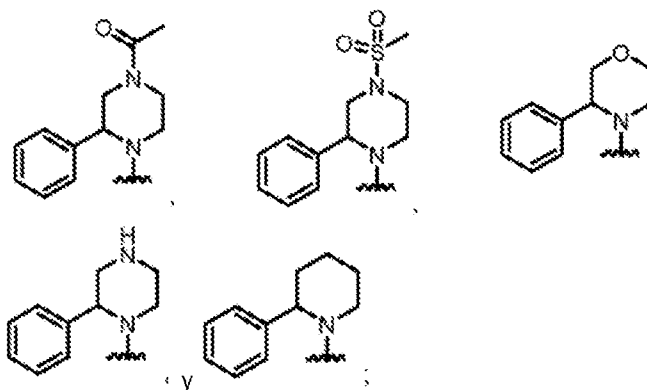
En algunas formas de realización:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, NHR₇, -C(O)R₁₁, -C(O)NHR₁₁, piperacínilo, pirazolilo, piperidinilo, y tienilo, en donde dicho piperacínilo, pirazolilo, piperidinilo, y tienilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₈ independientemente seleccionados;

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



R₃ es isoxazolilo, pirazolilo, 2-oxopiridinilo, 2-hidroxipiridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo;

R₄ es H;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃;

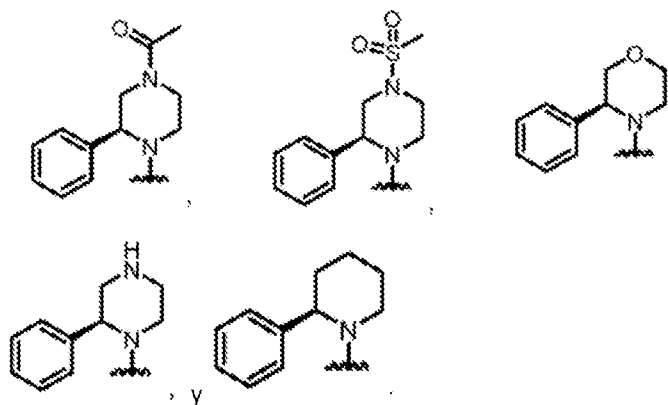
cada R₇ es un grupo alquilo de C₁₋₃ independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₈ independientemente seleccionados;

cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, -C(O)R₁₁, -C(O)NHR₁₁, S(O)₂CH₃, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₄ independientemente seleccionados;

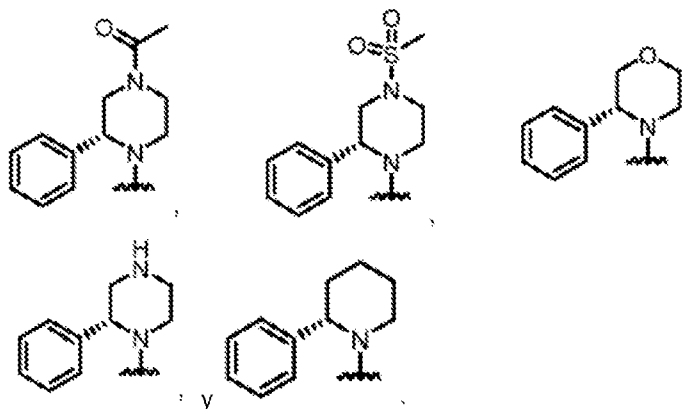
cada R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 R₁₄ independientemente seleccionados; y

cada R₁₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, metilo, OH, N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, 1-metil-1H-imidazolilo, 1,3-dimetil-1H-pirazolilo, y 1-metilacetidinilo.

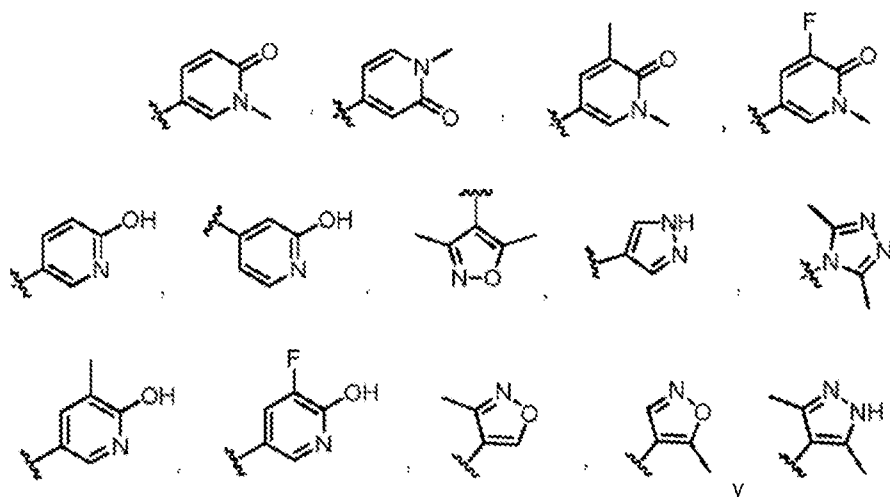
En algunas formas de realización, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



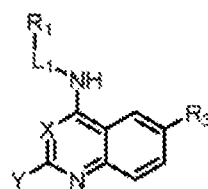
5 En algunas formas de realización, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



10 En algunas formas de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en donde R_3 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en:

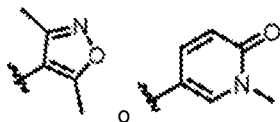


15 En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula II:



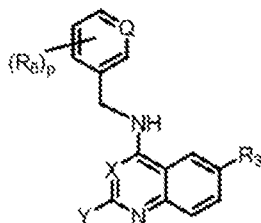
Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



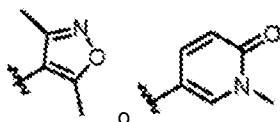
5 En algunas formas de realización, R_3 es

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es un número entero de 0 a 4 y Q es CH o N.



En algunas formas de realización, R_3 es

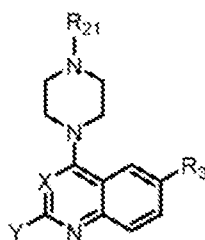
En algunas formas de realización, p es un número entero de 0 a 2.

En algunas formas de realización, p es 0.

En algunas formas de realización, p es 1.

En algunas formas de realización, p es 2.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV:



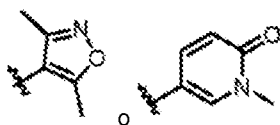
Fórmula IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con $NR_{11}R_{12}$.

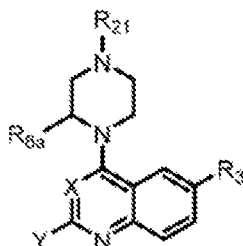
En algunas formas de realización, R_{21} es $C(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $C(O)NH(\text{ciclopropilo})$.

En algunas formas de realización, R_{21} es $C(O)CH_3$ o $S(O)_2CH_3$.



En algunas formas de realización, R_3 es

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula V:



Fórmula V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados; y R_{8a} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es bencilo, fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

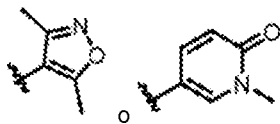
En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo o tienilo, en donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF_3 , CN, NH_2 , $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-4} , y $-NHC(O)$ -alquenilo de C_{1-4} ; y dicho tienilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF_3 , CN, NH_2 , $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-4} , y $-NHC(O)$ -alquenilo de C_{1-4} .

En algunas formas de realización, R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con $NR_{11}R_{12}$.

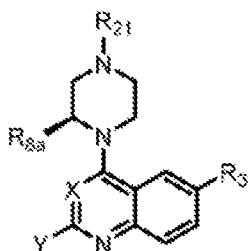
En algunas formas de realización, R_{21} es $C(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $C(O)NH$ (ciclopropilo).

En algunas formas de realización, R_{21} es $C(O)CH_3$ o $S(O)_2CH_3$.



En algunas formas de realización, R_3 es

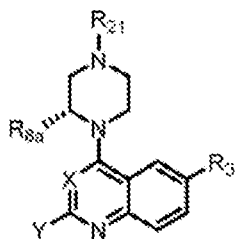
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula Va:



Fórmula Va

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

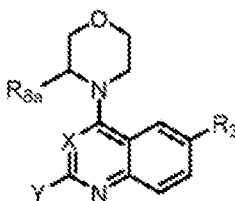
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula Vb:



Fórmula Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula VI:



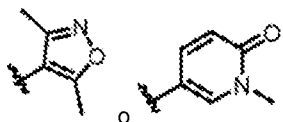
Fórmula VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_{8a} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es bencilo, fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

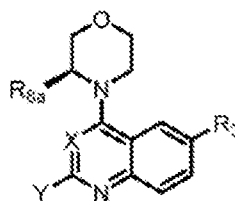
En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo o tienilo, en donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF_3 , CN, NH_2 , $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-4} , y $-NHC(O)$ -alquenilo de C_{1-4} ; y dicho tienilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF_3 , CN, NH_2 , $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-4} , y $-NHC(O)$ -alquenilo de C_{1-4} .



En algunas formas de realización, R_3 es

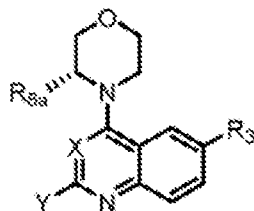
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula VIa:



Fórmula VIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

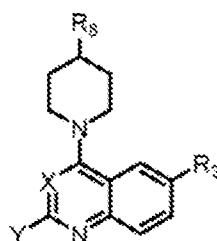
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula VIb:



Fórmula VIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula VII:

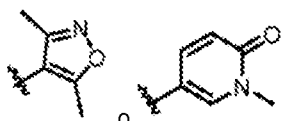


Fórmula VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

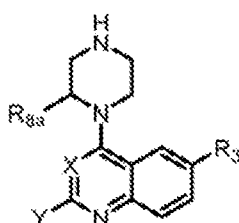
En algunas formas de realización, el grupo R₈ unido al anillo piperidinilo formado por R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, es R_{8a}, en donde R_{8a} es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R₁₄ independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo o tienilo, en donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF₃, CN, NH₂, -NHC(O)-alquilo de C₁₋₄, y -NHC(O)-alquenilo de C₁₋₄; y dicho tienilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF₃, CN, NH₂, -NHC(O)-alquilo de C₁₋₄, y -NHC(O)-alquenilo de C₁₋₄.



En algunas formas de realización, R₃ es

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula VIII:



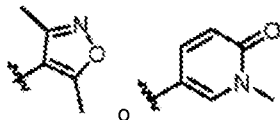
Fórmula VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_{8a} es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 R₁₄ independientemente seleccionados.

En algunas formas de realización, R_{8a} es fenilo o tienilo, en donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo,

OMe, OEt, CF₃, CN, NH₂, -NHC(O)-alquilo de C₁₋₄, y -NHC(O)-alqueno de C₁₋₄; y dicho tienilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF₃, CN, NH₂, -NHC(O)-alquilo de C₁₋₄, y -NHC(O)-alqueno de C₁₋₄.

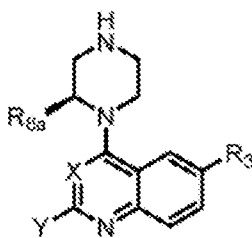
5



En algunas formas de realización, R₃ es

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula VIII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula VIIIa:

10

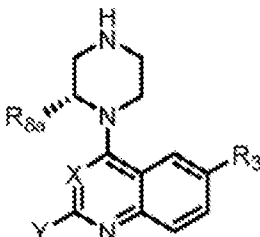


Fórmula VIIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula VIII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula VIIIb:



Fórmula VIIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

30

- 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina;
- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinolin-4-amina;
- N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-metilquinazolina-2,4-diamina;
- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metilpiperacina-1-il)quinazolin-4-amina;
- N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(1-metilpiperidina-4-il)quinazolina-2,4-diamina;
- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxiquinazolin-4-amina;
- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinazolin-4-amina;
- N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-morfolinoetil)quinazolina-2,4-diamina;
- N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-(4-metilpiperacina-1-il)etil)quinazolina-2,4-diamina;
- N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
- 3-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)amino)propan-1-ol;
- N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina;
- 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina;
- N-(3-clorobencil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
- (4-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)(ciclopropil)metanona;
- (4-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona;
- 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina;
- 2-(4-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)etanol;
- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-isopentilpiperacina-1-il)quinazolin-4-amina;
- N4-(3-clorobencil)-N2-(2-(dimetilamino)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-metilquinazolina-2,4-diamina;

45

- (1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-4-il)metanol;
 (1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-3-il)metanol;
 (1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-2-il)metanol;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina
 5 N-(3-clorobencil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-2-amina;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 (4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)(piridin-4-il)metanona;
 2-(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-4-il)etanol;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina;
 10 N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1,4-diacepán-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1,4-diacepán-1-il)etanol;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 (4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)(piridin-3-il)metanona;
 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-hidroxietanona;
 15 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-((dimetilamino)etil)piperidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-il)etanol;
 N-(3-clorobencil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-1-amina;
 2-(4-(1-(3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)piperacin-1-il)etanol;
 20 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol;
 (R)-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol;
 (S)-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 25 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida;
 2-amino-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona;
 30 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 3-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo;
 N-(3-clorobencil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 35 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol;
 (5-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piridin-2-il)metanol;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina;
 40 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)piridin-2-ol;
 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina;
 N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina;
 45 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-metoxibencil)quinazolin-4-amina;
 N-(2-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 N-(3-bromobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-fluorobencil)quinazolin-4-amina;
 50 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-fluorobencil)quinazolin-4-amina;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(5-metilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(furan-2-ilmetil)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)quinazolin-4-amina;
 N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 55 N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metilquinazolin-4-amina;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-3-fluoropiridin-2-ol;
 60 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiofen-2-il)metil)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-(tiofen-2-il)etil)quinazolin-4-amina;
 N-(1-(3-clorofenil)etil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-3-metilpiridin-2-ol;
 65 N-bencil-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3-metilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina; (93)

N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 N-(4-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)piridin-2-ol;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 5 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-fluorobencil)quinazolin-4-amina;
 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 10 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxiacetil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(2-(4-(2-aminoacetil)piperacin-1-il)-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 15 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 (S)-5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxiopropil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 20 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;
 4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 25 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanol;
 30 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 35 ona;
 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida;
 40 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-amino-1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona;
 45 1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 5-(2-(4-(2-aminoacetil)piperacin-1-il)-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 50 1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol;
 1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 55 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 60 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 65 metilacetamida;

- 5-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5 2-(4-(4-((4-clorofenil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 6-bromo-2-cloro-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina;
 N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)quinazolin-4-amina;
 N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)quinazolin-4-amina;
 10 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina;
 1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
 1-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
 N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 5-4-((4-clorofenil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 15 N-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(4-(3-bencilacetidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 N-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico;
 2-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 20 (4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)metanona;
 ácido 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético;
 N4-(3-clorobencil)-N2-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2,4-diamina;
 N-(4-clorobencil)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 N-(3-clorobencil)-2-(4-clorofenoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 25 N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 (S)-2-((2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)amino)-2-feniletanol;
 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpirrolidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 30 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 N-((1H-imidazol-2-il)metil)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 N2-((1H-imidazol-2-il)metil)-N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2,4-diamina;
 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilacetidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 35 N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina;
 2-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 1-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 40 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanol;
 1-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanol;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 45 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 50 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanol;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida;
 55 N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((metilsulfonil)piperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 60 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida;
 65 4-((3-clorobencil)amino)-N-((3-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida;

- N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metiltiazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 5 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metiloazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((3-metilpiridin-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-metilpiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 10 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-(6-cloropiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-fluoropiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 15 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2,6-dimetilpiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida;
 20 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinolina-2-carboxamida;
 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 25 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)quinolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-2-carboxamida;
 30 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 35 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 1,1-dióxido de 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)tiomorfolina;
 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida;
 1,1-dióxido de 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)tiomorfolina;
 40 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida;
 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 45 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metilpiridin-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)quinazolina-2-carboxamida;
 50 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-3-hidroxiciclobutil)quinazolina-2-carboxamida;
 ácido 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico;
 ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico;
 55 4-((3-clorobencil)amino)-N-((3,3-difluorociclobutil)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-N-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida;
 60 ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico;
 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (R)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 (R)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 65 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;

- (R)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)quinazolina-2-carboxamida;
 5 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)quinolina-2-carboxamida;
 (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 10 (S)-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona;
 (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-
 amina;
 15 (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 (S)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 20 (4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona;
 (S)-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona;
 (4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona;
 25 (4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona;
 (4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona;
 30 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-amina;
 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacin-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 35 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metilpiperacin-1-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etan-1-ona;
 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (S)-1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 40 (S)-1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-etilpiperacina-1-carboxamida;
 (S)-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona;
 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 45 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol;
 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona;
 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol;
 (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida;
 50 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((S)-3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol;
 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacin-1-il)etan-1-ona;
 (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-2-fenilpiperacin-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 55 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-metil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 1-(4-(4-((3-clorobencil)(ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (S)-7-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-ol;
 60 (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 (S)-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)(2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona;
 (S)-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)metanona;
 65 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;

(S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 (S)-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piridin-2-il)metanol;
 5 (S)-N-ciclopropil-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxamida;
 (S)-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)tiofen-2-il)metanol;
 (S)-1-(3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidin-1-il)etan-1-ona;
 (S)-4-(2-(1-(acetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 10 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)tiofen-2-il)metanol;
 (S)-1-(4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-ona;
 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 15 (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 (S)-N-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida;
 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 20 (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina;
 (S)-3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
 (S)-8-(4-(4-acetil-2-fenilpiperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonyl)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 25 (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinoquinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 (S)-5-(4-(4-acetil-2-fenilpiperacina-1-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo de compuestos acordes con las reivindicaciones proporcionados en la tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas formas de realización, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto proporcionado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula I) es una sal de ácido trifluoroacético.

Ciertos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales (por ejemplo, incluyendo la especie de compuesto de los ejemplos a menos que se indique otra cosa por el nombre químico), o pueden ser capaces de otra manera de existir como múltiples estereoisómeros. La presente divulgación incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantiomérica y/o diastereoméricamente enriquecidas. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden estar presente como el enantiómero (S). Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden estar presente como el enantiómero (R). También se incluyen en la presente divulgación los estereoisómeros individuales de compuestos representados por la fórmula I, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente divulgación también incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más de los centros quirales están invertidos.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se proporcionan como sales farmacéuticamente aceptables que incluyen sales no tóxicas de los compuestos enunciados en el presente documento. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tal como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos tal como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos tal como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tal como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tal como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas tal como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, y sal de N,N-dibenciletilendiamina; y sales como aminoácidos básicos tal como sal de lisina y sal de arginina.

Las sales proporcionadas pueden en algunos casos ser hidratos o solvatos. La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismos tal como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas o en complejo con etanol, así como insolvatadas, y la presente invención abarca todas de tales formas. Las sales de la presente divulgación pueden ser sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables como se proporcionan en el presente documento pueden cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y tales formas polimórficas ("polimorfos") están en el ámbito de la presente divulgación. El polimorfismo, en general, se puede producir como respuesta a cambios en la temperatura, presión, o ambas. El polimorfismo también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas conocidas en la técnica, tal como patrones de difracción de rayos x, solubilidad, y punto de fusión.

Aunque es posible administrar los compuestos de la presente divulgación en forma de una sustancia química activa a granel, se prefiere administrar el compuesto en forma de una composición o formulación farmacéutica. Por tanto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento se describe un proceso para la preparación de una composición farmacéutica incluyendo mezclar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con uno o más soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, se proporcionan compuestos como se reivindican que se unen a y de otra manera modulan la unión de proteínas acetiladas a proteínas que contienen bromodominios. Tales compuestos incluyen al menos un compuesto seleccionado de la fórmula I como se proporciona en el presente documento. Los compuestos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, esos compuestos enunciados previamente por nombre.

En algunas formas de realización, se proporcionan compuestos como se reivindican para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada al inhibir que proteínas que contienen bromodominios se unan a proteínas acetiladas. En algunas formas de realización, se proporcionan compuestos como se reivindican para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada al inhibir que proteínas que contienen bromodominios se unan a proteínas acetiladas.

En algunas formas de realización, se proporcionan compuestos como se reivindican para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por inhibición de la unión de proteínas acetiladas a proteínas que contienen bromodominios. En algunas formas de realización, se proporcionan compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por inhibición de la unión de proteínas acetiladas a proteínas que contienen bromodominios.

En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto como se reivindica para uso en un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad que incluye la etapa de administrar un compuesto proporcionado en el presente documento para inhibir la actividad de proteínas que contienen bromodominios.

En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto como se reivindica para uso en un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad que incluye la etapa de administrar un compuesto proporcionado en el presente documento para inhibir la actividad de proteínas que contienen bromodominios inhibiendo la unión a proteínas acetiladas. En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto como se reivindica para uso en el método es un método para tratar una enfermedad que incluye la etapa de administrar un compuesto proporcionado en el presente documento para inhibir la actividad de proteínas que contienen bromodominios inhibiendo la unión a proteínas acetiladas.

En algunas formas de realización, la proteína acetilada es una histona acetilada implicada en la regulación o disregulación de expresión génica.

Los compuestos de la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar o prevenir una amplia variedad de afecciones o trastornos. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar una amplia variedad de afecciones o trastornos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección objeto de prevención o tratamiento incluye carcinoma de línea media NUT humano, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide, leucemia mutante NPM1c, leucemia linfoblástica de células T, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, neuroblastoma, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, tumores neuroendocrinos, carcinoma de células de Merkel, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cordoma, artrosis, artritis reumatoide (por ejemplo artritis reumatoide juvenil), enfermedad de Alzheimer, e infección por VIH. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección objeto de tratamiento incluye carcinoma de línea media NUT humano, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide, leucemia mutante NPM1c, leucemia linfoblástica de células T, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, neuroblastoma, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, tumores neuroendocrinos, carcinoma de células de Merkel, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cordoma, artrosis, artritis reumatoide (por ejemplo artritis reumatoide juvenil), enfermedad de Alzheimer, e infección por VIH.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección objeto de prevención o tratamiento incluye carcinoma de línea media NUT humano, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide, leucemia mutante NPM1c, leucemia linfoblástica de células T, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, neuroblastoma, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, tumores neuroendocrinos, carcinoma de células de Merkel, cáncer de próstata, artrosis, artritis reumatoide (por ejemplo artritis reumatoide juvenil), enfermedad de Alzheimer, e infección por VIH. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección objeto de tratamiento incluye carcinoma de línea media NUT humano, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide, leucemia mutante NPM1c, leucemia linfoblástica de células T, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, neuroblastoma, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, tumores neuroendocrinos, carcinoma de células de Merkel, cáncer de próstata, artrosis, artritis reumatoide (por ejemplo artritis reumatoide juvenil), enfermedad de Alzheimer, e infección por VIH.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección objeto de prevención o tratamiento incluye linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, y leucemia linfocítica aguda. En algunas formas de realización, la enfermedad que se va a tratar se selecciona de linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, y leucemia linfocítica aguda.

En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto como se reivindica para uso en un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por proteínas que contienen bromodominios que incluye la etapa de administrar un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto como se reivindica para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por proteínas que contienen bromodominios e incluye la etapa de administrar un compuesto proporcionado en el presente documento. Cualquiera de los compuestos reivindicados para uso en los métodos proporcionados en el presente documento puede incluir administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, incluyendo una sal o polimorfo del mismo, o una composición farmacéutica que incluya tales compuestos, sales, o polimorfos.

La forma en que los compuestos o su composición farmacéutica enunciado en el presente documento se puede administrar puede variar. En algunas formas de realización, los compuestos se pueden administrar por vía oral. Las composiciones farmacéuticas preferidas se pueden formular para la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, jarabes, soluciones, y suspensiones. Tales formulaciones orales se pueden proporcionar en formas farmacéuticas de liberación modificada tal como formulaciones de comprimido y cápsula de liberación con el tiempo. Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar a través de inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarterial, intratecal e intracerebroventricular. La administración intravenosa es un método preferido de inyección. Los soportes adecuados para inyección los conocen bien los expertos en la materia e incluyen soluciones de dextrosa al 5%, solución salina, y solución salina tamponada en fosfato.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar usando otros medios, por ejemplo, administración rectal. Las formulaciones útiles para la administración rectal, tal como supositorios, las conocen bien los expertos en la materia. Los compuestos también se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, en forma de un aerosol; por vía tópica, tal como, en forma de loción; por vía transdérmica, tal como, usando un parche transdérmico (por ejemplo, usando tecnología que está comercialmente disponible de Novartis y Alza Corporation); por inyección de polvo; o por absorción yugal, sublingual o intranasal. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma de dosis unitaria o en dosis múltiples o subunitarias.

La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede ser intermitente, o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un animal de sangre caliente, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano. Además, el momento del día y el número de veces al día que la composición farmacéutica se administra pueden variar.

También se proporciona uso de un compuesto como se reivindica para tratar, prevenir, retrasar el inicio de, o ralentizar la evolución de trastornos mediados por proteínas acetiladas implicadas en la regulación o disregulación de la expresión génica, en mamíferos en necesidad de tal tratamiento. Los métodos implican administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, incluyendo una sal del mismo, o una composición farmacéutica que incluye tales compuestos.

En algunas formas de realización, el compuesto como se reivindica para uso en métodos para tratar, prevenir, retrasar el inicio de, o ralentizar la evolución de trastornos mediados por proteínas acetiladas implicadas en la regulación o disregulación de la expresión génica, en mamíferos en necesidad de tal tratamiento incluye la administración de al menos un compuesto proporcionado en el presente documento incluyendo, pero no limitado a, los compuestos proporcionados según la fórmula I.

Los compuestos solos o en una composición farmacéutica proporcionados en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de una variedad de trastornos y afecciones y, como tal, se pueden usar en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o profilaxis de esos trastornos o afecciones.

Por tanto, en algunas formas de realización, la presente divulgación incluye la administración del compuesto de la presente divulgación en combinación con otros compuestos terapéuticos. Tal combinación de agentes farmacéuticamente activos se puede administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración se puede producir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos o agentes y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de alcanzar el efecto terapéutico deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente divulgación con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación por administración al mismo tiempo en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye dos o más compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluye cada una uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado de una manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo. Tal administración secuencial puede estar cercana en el tiempo o lejana en el tiempo.

En algunas formas de realización, la presente divulgación incluye una combinación como se reivindica para uso en terapia de combinación que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto de la presente divulgación y una o más de otra terapia incluyendo quimioterapia, terapia de radiación, terapia génica, o inmunoterapia.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para mediar la prevención o tratamiento de varias afecciones o trastornos mediados inhibiendo que proteínas que contienen bromodominios se unan a proteínas acetiladas. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para mediar el tratamiento de varias afecciones o trastornos mediados inhibiendo que proteínas que contienen bromodominios se unan a proteínas acetiladas. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas (como se definen en las reivindicaciones adjuntas) son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de varios tipos de cáncer, inflamación, obesidad, enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas, psiquiátricas e infecciosas. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas (como se definen en las reivindicaciones adjuntas) son particularmente útiles en el tratamiento de varios tipos de cáncer, inflamación, obesidad, enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas, psiquiátricas e infecciosas.

En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo lipídico, fibrosis e infecciones víricas. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo lipídico, fibrosis e infecciones víricas.

En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de una variedad de afecciones autoinmunitarias e inflamatorias crónicas tal como oftalmopatía de Graves, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, artritis reumatoide (por ejemplo, artritis reumatoide juvenil), artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematosos sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica, neumonitis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades de la piel bullosas, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I y rechazo de órganos trasplantados. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de una variedad de afecciones autoinmunitarias e inflamatorias proporcionadas en el presente documento. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas tal como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con implicación de órganos tal como glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, vasculitis con implicación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas (como se definen en las reivindicaciones adjuntas) son particularmente útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas proporcionadas en el presente documento.

En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tal como septicemia, síndrome septicémico, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociado con infecciones víricas tal como gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas (como se definen en las reivindicaciones adjuntas) son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, proporcionadas en el presente documento.

- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de afecciones asociadas con lesión de isquemia-reperfusión tal como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (ictus), síndromes coronarios agudos, lesión de perfusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación de la arteria coronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonares, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de miembros periféricos. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con lesión de isquemia-reperfusión proporcionadas en el presente documento.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de trastornos de metabolismo lipídico a través de la regulación de APO-A1 tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos de metabolismo lipídico proporcionados en el presente documento, a través de la regulación de APO-A1.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de afecciones fibróticas tal como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis posoperatoria, formación de queloides, esclerodermia, fibrosis cardíaca, inflamación pulmonar por fibrosis quística, y fibrosis hepática. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de afecciones fibróticas tal como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis posoperatoria, formación de queloides, esclerodermia, fibrosis cardíaca. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de afecciones fibróticas tal como inflamación pulmonar por fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis hepática. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas (son particularmente útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas proporcionadas en el presente documento.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de síndrome de Rubinstein-Taybi. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de síndrome de Rubinstein-Taybi.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide juvenil, inflamación pulmonar por fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática, síndrome de Guillain-Barré, y síndrome de Rubinstein-Taybi. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide juvenil, inflamación pulmonar por fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática, síndrome de Guillain-Barré, y síndrome de Rubinstein-Taybi.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de infecciones víricas tal como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus y poxvirus y otros virus de ADN. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de infecciones víricas proporcionadas en el presente documento.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica incluyendo septicemia, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica proporcionadas en el presente documento.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de SIRS, el inicio de choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye el inicio de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal, hepática, cardíaca y gastrointestinal aguda y mortalidad. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de SIRS, el inicio de choque, y síndrome de disfunción multiorgánica.
- En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de septicemia, síndrome septicémico, choque séptico y endotoxemia, pancreatitis aguda o crónica, infecciones y reactivaciones por herpes simple, herpes labiales, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, culebrilla, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones de adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus tal como viruela vacuna y viruela y virus de la fiebre porcina africana y para el tratamiento de infecciones del virus del papiloma humano de la piel o epitelio cervical. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de septicemia, síndrome septicémico, choque séptico y endotoxemia, pancreatitis aguda o crónica, infecciones y reactivaciones por herpes simple, herpes labiales, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, culebrilla, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones de adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus tal como viruela vacuna y viruela y virus de la fiebre porcina africana y para el tratamiento de infecciones del virus del papiloma humano de la piel o epitelio cervical.

En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de varias formas de cáncer, leucemias y linfomas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mutante NPM1c, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica de células T y otros cánceres hematológicos que implican translocaciones de gen de leucemia de linaje mixto (MLL); tumores sólidos tal como carcinoma hepatocelular, glioblastoma, meduloblastoma, neuroblastoma, carcinoma de línea media NUT, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cordoma, tumores neuroendocrinos incluyendo los que implican el páncreas y el timo (PanNETS y NETs), y carcinoma de células de Merkel (MCC) y cáncer de próstata; artrosis y artritis reumatoide (por ejemplo, artritis reumatoide juvenil); enfermedad de Alzheimer; e infección por VIH. En algunas formas de realización, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de varias formas de cáncer, leucemias y linfomas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mutante NPM1c, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica de células T y otros cánceres hematológicos que implican translocaciones de gen de leucemia de linaje mixto (MLL); tumores sólidos tal como carcinoma hepatocelular, glioblastoma, meduloblastoma, neuroblastoma, carcinoma de línea media NUT, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cordoma, tumores neuroendocrinos incluyendo los que implican el páncreas y el timo (PanNETS y NETs), y carcinoma de células de Merkel (MCC) y cáncer de próstata; artrosis y artritis reumatoide (por ejemplo, artritis reumatoide juvenil); enfermedad de Alzheimer; e infección por VIH. En algunas formas de realización, la enfermedad se selecciona del carcinoma de línea media NUT humano, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide, leucemia mutante NPM1c, leucemia linfoblástica de células T, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, neuroblastoma, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, tumores neuroendocrinos, carcinoma de células de Merkel, cáncer de próstata, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer e infección por VIH.

Se contempla y por tanto está dentro del ámbito de la presente invención que cualquier característica que se describe anteriormente se puede combinar con cualquier otra característica que se describe anteriormente.

Definiciones

Se pretende que las siguientes definiciones clarifiquen, pero no limiten, los términos definidos. Si un término particular usado en el presente documento no se define específicamente, tal término no se debe considerar indefinido. Más bien, los términos se usan dentro de sus significados aceptados.

Como se usa a lo largo de esta especificación, el número preferido de átomos, tal como átomos de carbono, estará representado por, por ejemplo, la frase "alquilo de C_x-C_y", que se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Se aplicará similar terminología para otros términos e intervalos preferidos también. Así, por ejemplo, alquilo de C₁₋₆ representa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos adicionales incluyen C₁₋₄, C₁₋₃, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que puede estar opcionalmente sustituido, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, tert-butilo, isopentilo, y n-pentilo. El grupo alquilo puede contener de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono, o de 1 a 2 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo insaturado que incluye uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El término "alqueno inferior" se refiere a un alqueno que incluye de cinco a veinte átomos de carbono, tal como de dos a diez átomos de carbono, mientras el término "alqueno superior" se refiere a un alqueno que incluye más de veinte átomos de carbono, tal como desde veintiuno a cien átomos de carbono. El término "alqueno sustituido" se refiere a un alqueno que tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno sustituidos por uno o más grupos sustituyentes, tal como halógeno. El grupo alqueno puede contener de 2 a 6, de 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo insaturado que incluye uno o más triples enlaces carbono-carbono. El término "alquino inferior" se refiere a un alquino que incluye de cinco a veinte átomos de carbono, tal como de dos a diez átomos de carbono, mientras el término "alquino superior" se refiere a un alquino que incluye más de veinte átomos de carbono, tal como desde veintiuno a cien átomos de carbono. El término "alquino sustituido" se refiere a un alquino que tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno sustituidos por uno o más grupos sustituyentes, tal como halógeno. La fracción alquino puede contener de 2 a 6, de 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono.

- Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado completamente saturado monocíclico, bicíclico, espirocíclico o en puente, opcionalmente sustituido, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Preferiblemente, el anillo tiene de tres a doce miembros, más preferiblemente, de cinco a seis miembros. Los grupos "cicloalquilo" ejemplares como se usa en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido (por ejemplo, C(O) o C(S)). En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo de C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico. El cicloalquilo puede ser un cicloalquilo de C₃₋₁₀ monocíclico.
- Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -OR^a, donde R^a es "alquilo" como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), tert-butoxi, y similares. El grupo alcoxi puede tener de 1 a 6, de 1 a 4, o de 1 a 3 átomos de carbono.
- Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente sustituido, que opcionalmente contiene uno o más grados de insaturación, y también contiene uno o más heteroátomos, que puede estar opcionalmente sustituido, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Los heteroátomos ejemplares incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Preferiblemente, el anillo tiene de tres a doce miembros, preferiblemente cinco o seis miembros y está o completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Tales anillos pueden estar opcionalmente fusionados a uno o más de otro(s) anillo(s) heterocíclico(s) o anillo(s) de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos" como se usa en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofurano, pirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidrotiopirano, y tetrahidrotiofeno. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos mono o bicíclico, que puede ser espirocíclico, que tiene de 4-10 miembros de anillo, en donde 1 o 2 miembros de anillo del sistema de anillos monocíclico o 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo del sistema de anillos bicíclico se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.
- Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un único anillo de benceno o sistema de anillos de benceno fusionados que puede estar opcionalmente sustituido, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos "arilo" como se usa incluyen, pero no están limitados a, fenilo, bencilo, 2-naftilo, 1-naftilo, antraceno, y fenantreno. Los anillos arilo preferidos tienen de cinco a diez miembros. El término "arilo" también incluye un sistema de anillos de benceno fusionados, es decir, donde un hidrocarburo cíclico o heterocíclico (por ejemplo, un anillo de ciclohexano o dioxano) o heteroarilo (por ejemplo, piridina) está fusionado con un anillo aromático (arilo, tal como un anillo de benceno). Los grupos arilo pueden tener de 6 a 10 átomos de carbono.
- Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de cinco a siete miembros, un sistema de anillos aromáticos bicíclico fusionado que comprende dos de tales anillos aromáticos, que puede estar opcionalmente sustituido, permitiéndose múltiples grados de sustitución, o a un sistema de anillos bicíclico fusionado, es decir, donde un cicloalquilo o heterociclo (por ejemplo, un anillo ciclohexano o dioxano) se fusiona con un anillo heteroarilo. Preferiblemente, los anillos heteroarilo contienen de cinco o diez miembros. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre y/o oxígeno. En ciertas formas de realización, los anillos heteroarilo contienen de uno a tres átomos de nitrógeno, de uno a tres de oxígeno, o uno o dos de azufre. Son permisibles sustituciones de heteroátomos de N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridacina, piracina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzofurano, benzoxazol, benzotiofeno, indol, indazol, bencimidazol, imidazopiridina, pirazolopiridina y pirazolopirimidina.
- El heteroarilo puede ser un sistema de anillos mono o bicíclico que tiene de 5-10 miembros de anillo, en donde 1, 2 o 3 miembros de anillo del sistema de anillos monocíclico o 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo del sistema de anillos bicíclico se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.
- Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o lineal como se usa en el presente documento incluyen, pero no está limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" se debe interpretar que incluye tales sustituyentes como grupos perfluoroalquilo tal como -CF₃. El grupo haloalquilo puede tener de 1 a 6, de 1 a 4, o de 1 a 3 átomos de carbono.
- Como se usa en el presente documento, el término "sulfhidrilo" se refiere a un grupo -SH.

Como se usa en el presente documento, el término “tioalcoxi” se refiere a un grupo $-SR^a$, donde R^a es “alquilo” como se ha definido en el presente documento. El grupo tioalcoxi puede tener de 1 a 6, de 1 a 4, o de 1 a 3 átomos de carbono.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término “carboxiamido” se refiere a $-NH-C(O)-W$, en donde W es hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heterociclo sin sustituir o sustituido.

Como se usa en el presente documento, al término “amina” se da su significado ordinario e incluye aminas primarias (por ejemplo, $-NH_2$), secundarias (por ejemplo, $-NHR$) y terciarias (por ejemplo, $-NRR$).

- 10 Como se usa en el presente documento, el término “amido” se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)NR'R''$, en donde R' y R'' son alquilo, cicloalquilo o heterociclo sustituido o sin sustituir, o R' y R'' pueden formar cicloalquilo o heterociclo.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término “sulfamido” se refiere a un grupo $-SO_2NR'R''$, en donde R' y R'' son como se han definido en la definición de “amido”.

- Como se usa en el presente documento, “opcionalmente sustituido”, los grupos pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo sustituyente (o de sustitución) puede incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de los siguientes grupos o subconjuntos designados de los mismos: alquilo inferior (C_{1-6}), alqueno inferior, alquino inferior, arilo inferior, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi inferior, arilo inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, diarilalquilamino, alquiltio, ariltio, heteroariltio, oxo, oxa, carbonilo ($-C(O)$), carboxiésteres ($-C(O)OR$), caboxamido ($-C(O)NH_2$), carboxi, aciloxi, $-H$, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SH$, $-OH$, $-C(O)CH_3$, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, perhaloacilo, guanidina, piridinilo, tiofeno, furanilo, indol, indazol, ésteres, amidas, fosfonatos, ácido fosfónico, fosfatos, fosforamidas, sulfonatos, sulfonas, sulfatos, sulfonamidas, carbamatos, ureas, tioureas y tioamidas, tioalquilos. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, $-CH_2CH_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-CF_2CF_3$), monosustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_2F$) o sustituido a un nivel cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-CH_2CF_3$). Un grupo puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 grupos independientemente seleccionados (por ejemplo, los grupos arilo y heteroarilo de R_1 pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R_8 independientemente seleccionados). Un grupo puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 grupos independientemente seleccionados (por ejemplo, los grupos arilo y heteroarilo de R_1 pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 grupos R_8 independientemente seleccionados). Un grupo puede estar opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos independientemente seleccionados (por ejemplo, los grupos arilo y heteroarilo de R_1 pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 o 2 grupos R_8 independientemente seleccionados). Un grupo puede estar opcionalmente sustituido por 1 grupo (por ejemplo, los grupos arilo y heteroarilo de R_1 pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 grupo R_8).

- 40 Como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a soporte(s), diluyente(s), excipiente(s) o formas salinas de los compuestos de la presente divulgación que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación de la composición farmacéutica.

- 45 Como se usa en el presente documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a un compuesto de la presente divulgación opcionalmente mezclado con uno o más soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas preferiblemente muestran un grado de estabilidad a condiciones medioambientales de modo que las hacen adecuadas para fines de fabricación y comercialización.

- 50 Como se usa en el presente documento, los términos “cantidad eficaz”, “cantidad terapéutica”, y “dosis eficaz” se refieren a una cantidad del compuesto de la presente divulgación suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, produciendo de esta manera una prevención o tratamiento eficaz de un trastorno. El tratamiento de un trastorno se puede manifestar retrasando o previniendo el inicio o evolución del trastorno, así como el inicio o evolución de los síntomas asociados con el trastorno. El tratamiento de un trastorno también se puede manifestar por una disminución o eliminación de los síntomas, reversión de la evolución del trastorno, así como cualquier otra contribución al bienestar del paciente. La dosis eficaz puede variar, dependiendo de factores tales como el estado del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno, y la manera que se administra la composición farmacéutica.

- 55 El término “profármaco” como se usa en el presente documento se pretende que abarque una clase de análogos de los compuestos de la presente invención en donde una fracción metabólicamente lábil se une a dicho compuesto de la invención a través de una funcionalidad NH , $C(O)H$, $COOH$, $C(O)NH_2$, OH o SH disponible. Las fracciones que forman profármacos se eliminan por procesos metabólicos y liberan los compuestos activos que tienen el grupo NH , $C(O)H$, $COOH$, $C(O)NH_2$, OH o SH libre in vivo. Los profármacos son útiles para ajustar tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como solubilidad y/o hidrofobicidad, absorción en el aparato digestivo, biodisponibilidad, penetración de tejidos, y velocidad de depuración. Los expertos en la materia conocen el diseño y preparación de varias formas de profármacos, y se describe en, por ejemplo:

- 65 a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996).
b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); 33.

- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
 d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

5 Métodos generales para la preparación de compuestos

En el presente documento se describe un método para la síntesis de compuestos de la presente divulgación. En el presente documento se describe un método para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de compuestos de la presente divulgación. Los compuestos se pueden preparar según los métodos descritos posteriormente usando materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles. En estas reacciones, se pueden emplear variantes que ellas mismas son conocidas para los expertos en esta materia, pero no se describen en detalle en el presente documento. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica apreciarán que existen múltiples medios de producir compuestos de la presente divulgación. Los métodos sintéticos ilustrativos, incluyendo los dirigidos a compuestos específicos, seleccionados indicados en la tabla 2, son como se muestra en el presente documento.

Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones las puede determinar un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

Un experto en la materia de síntesis orgánica entiende que fracciones vulnerables tal como fracciones C(O)OH, C(O) y C(O)H, NH, C(O)NH₂, OH y SH se pueden proteger y desproteger, según sea necesario. Los grupos protectores para fracciones C(O)OH incluyen, pero no están limitados a, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, tert-butilo, etilo, metilo, 2,2,2-tricloroetilo, y similares. Los grupos protectores para las fracciones C(O) y C(O)H incluyen, pero no están limitados a, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares. Los grupos protectores para fracciones NH incluyen, pero no están limitados a, acetilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxycarbonilo (Cbz), tert-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxycarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxycarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo y similares.

Los grupos protectores para las fracciones OH y SH incluyen, pero no están limitados a, acetilo, alilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, tert-butilo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 1,1,-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, para-metoxibencilo, metoxycarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)-etoxycarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxycarbonilo y similares.

Se proporciona una discusión de grupos protectores en T. H. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

Ejemplos

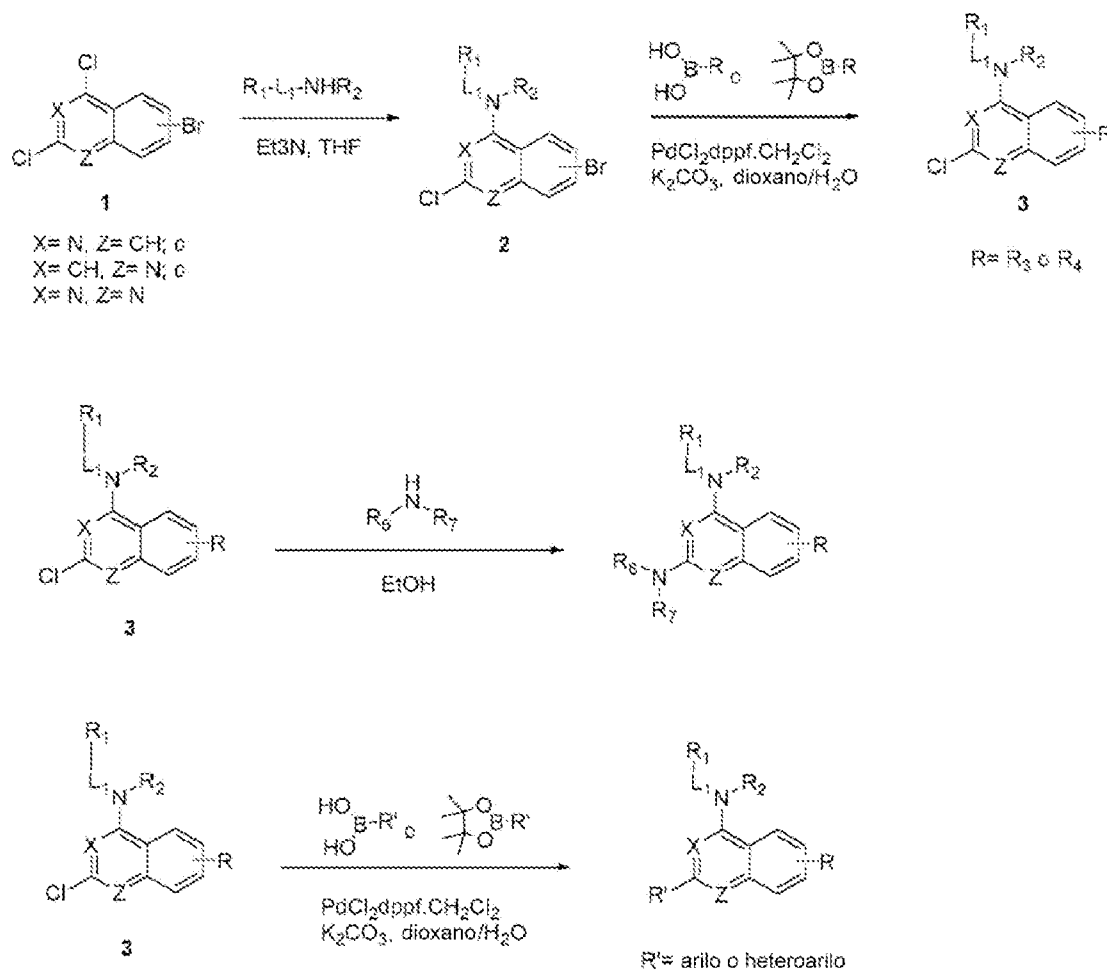
Protocolos sintéticos generales

La síntesis se describirá ahora además con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos en los que, a menos que se manifieste otra cosa, (i) todas las reacciones sensibles al aire o humedad se realizaron a presión positiva de nitrógeno con material de vidrio secado en horno; (ii) los reactivos químicos y solventes anhidros se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron como están; (iii) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (RT), es decir, en un intervalo de 18-25°C; (iv) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio o magnesio anhidro a menos que se manifieste de otra manera; la evaporación de solvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador giratorio a presión reducida; (v) cromatografía en columna significa cromatografía rápida en gel de sílice; la cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice; (vi) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC o cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) y los tiempos de reacción se dan para ilustración solo; (vii) la purificación preparativa se realizó en un HPLC semipreparativo Waters con una columna Phenomenex Luna C18 (5 micrómetros, 30 x 75 mm) a una velocidad de flujo de 45 ml/min, la fase móvil consistía en acetonitrilo y agua (cada uno contenía ácido trifluoroacético al 0,1%); se usó un gradiente de acetonitrilo del 10% al 50% durante 8 minutos durante la purificación; la recogida de fracciones se desencadenó por detección con UV (220 nm); (viii) el análisis analítico para pureza se determinó por dos métodos diferentes indicados como Métodos final QC 1 y 2; Método 1: el análisis se realizó en un HPLC Agilent 1290 Infinity Series; UHPLC gradiente largo equivalente a del 4% al 100% de acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05%) en agua durante 3 minutos, tiempo de carrera de 4,5 minutos con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min; se usó una columna Phenomenex Luna C18 (5 micrómetros, 3 x 75 mm) a una temperatura de 50°C; Método 2: el análisis se realizó en un Agilent 1260 con un gradiente de 7 minutos de acetonitrilo de 4% al 100% (que contenía ácido trifluoroacético al 0,025%) en agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05%) durante 8 minutos de tiempo de carrera a una velocidad de flujo de 1 ml/min; se usó una columna Phenomenex Luna C18 (3 micrómetros, 3 x 75 mm) a una temperatura de

50°C; la determinación de la pureza se realizó usando un detector de haz de diodo de Agilent tanto para el método 1 como para el método 2; la determinación de masa se realizó usando un espectrómetro de masas Agilent 6130 con ionización de electrospray en modo positivo; todos los análogos para ensayo tienen una pureza mayor del 95% basado en ambos métodos analíticos; (ix) la espectrometría de masas de alta resolución se registró en un sistema Agilent 6210 tiempo de vuelo LC/MS; (x) los productos finales tienen espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones y/o datos de espectro de masas satisfactorios; (xi) cuando se dan, los datos de RMN está en forma de valores delta para protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, y se obtuvieron en espectrómetros Varian 400 (100) y 600 MHz en el solvente indicado; (xii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; (xiii) en el caso de que la nomenclatura asignada a un compuesto determinado no se corresponda a la estructura del compuesto representada en el presente documento, la estructura controlará; (xiv) la proporción de solventes se da en términos de volumen:volumen (v/v); (xv) los rendimientos se dan para ilustración solo y no son necesariamente los que se pueden obtener por desarrollo de proceso diligente; las preparaciones se repitieron si se requería más material.

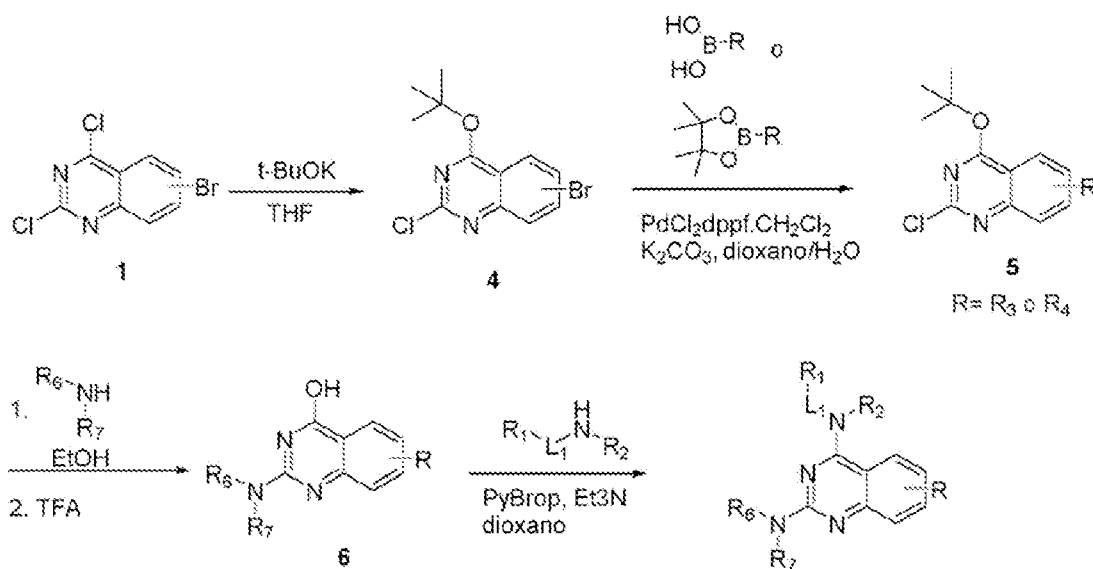
Esquemas sintéticos representativos

Esquema 1



Se pueden preparar compuestos de fórmula I en donde Y es NR₆R₇, arilo o heteroarilo según el esquema 1. Se puede dejar que un dicloruro 1 reaccione con una amina, R₁-L₁-NHR₂, en solución etanólica, para proporcionar un compuesto intermedio 2. El acoplamiento de 2 se puede realizar con un ácido borónico o éster boronato en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto 3. El tratamiento de 3 con una amina R₆R₇NH en solución etanólica proporcionará una amina de fórmula I en donde Y es NR₆R₇, mientras el acoplamiento de 3 se puede realizar con ácido aril o heteroaril borónico o éster boronato en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula I en donde Y es arilo o heteroarilo.

Esquema 2



En la alternativa, se pueden preparar compuestos de fórmula I en donde X y Z son N e Y es NR₆R₇ según el esquema 2. Se puede dejar que un dicloruro **1** reaccione con tert-butoxido de potasio para dar un éter t-butilico **4**. El acoplamiento de **4** se puede realizar con un ácido borónico o éster boronato en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto **5**. El tratamiento de **5** con una amina en solución etanólica, seguido por desprotección en presencia de ácido trifluoroacético, proporcionará una amina **6**, que se puede acoplar con una amina, R₁-L₁-NH-R₂, en presencia de un agente activador adecuado tal como PyBrop, para dar un compuesto de fórmula I.

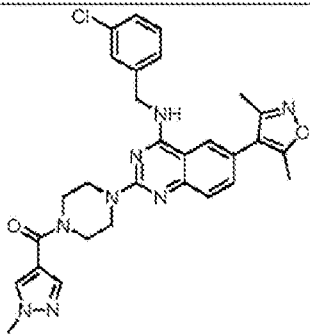
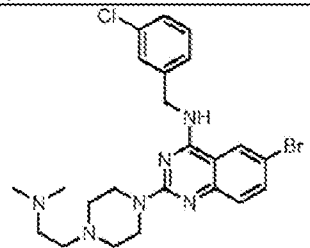
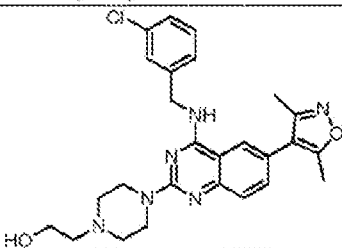
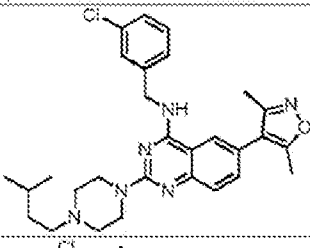
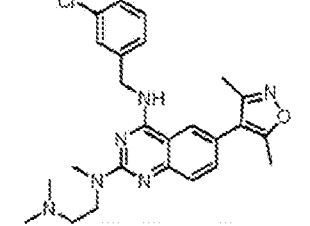
Los compuestos como se reivindican preparados según el esquema 1 o el esquema 2 se presentan en la tabla 1, y se proporcionan detalles adicionales de su preparación posteriormente en los siguientes procedimientos sintéticos. Los ejemplos 38-40 y 51 son ejemplos de referencia

Tabla 1

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
1		2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina
2		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina
3		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina
4		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinolin-4-amina
5		N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-metilquinazolina-2,4-diamina, 2TFA
6		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metilpiperacin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

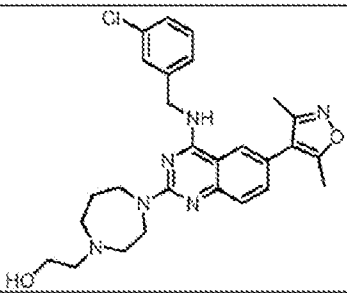
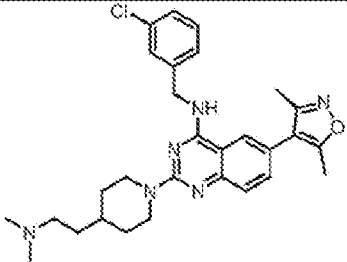
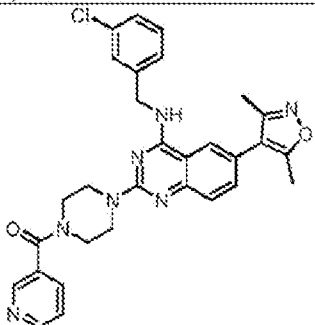
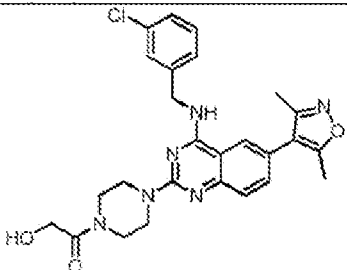
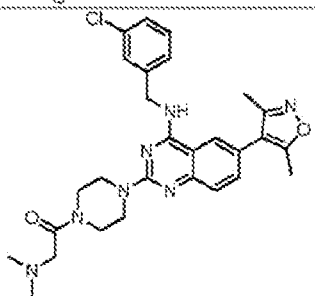
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
7		N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA
8		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxiquinazolin-4-amina
9		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinazolin-4-amina
10		N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-morfolinoetil)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA
11		N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA
12		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
13		3-((4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)amino)propan-1-ol, 2TFA
14		N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina, 2TFA
15		6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina, 2TFA
16		N-(3-clorobencil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)-6-(3,5 dinnetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
17		(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)(ciclopropil)metanona, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
18		(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona, 2TFA
19		6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
20		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanol, 2TFA
21		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-isopentilpiperacin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
22		N4-(3-clorobencil)-N2-(2-(dimetilamino)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-metilquinazolina-2,4-diamina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
23		(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-4 il)metanol, 2TFA
24		(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-3-il)metanol, 2TFA
25		(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-2-il)metanol, 2TFA
26		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina, 2TFA
27		N-(3-clorobencil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-2-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
28		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
29		(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)(piridin-4-il)metanona, 2TFA
30		2-(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-4-il)etanol, 2TFA
31		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
32		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1,4-diazeapan-1-il)-6-(3,5 dimetililisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
33		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1,4 díacepan-1-il)etanol, 2TFA
34		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
35		(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)(piridin-3-il)metanona, 2TFA
36		1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-hidroxietanona, 2TFA
37		1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
38		2-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
39		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol 4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
40		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanol, 2TFA
41		N-(3-clorobencil)-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
42		2-(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-il)etanol, 2TFA

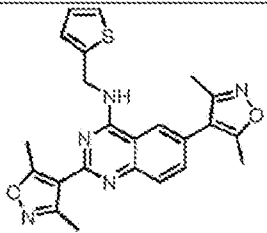
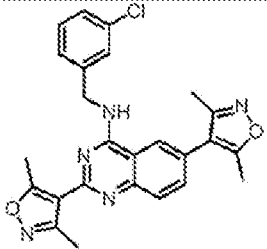
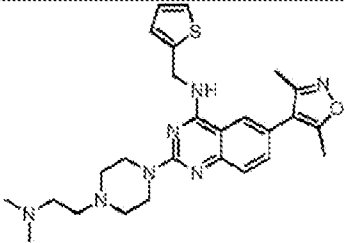
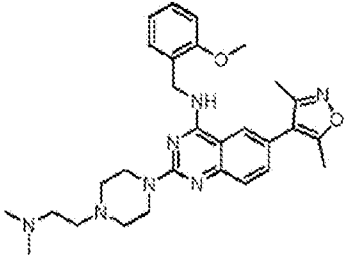
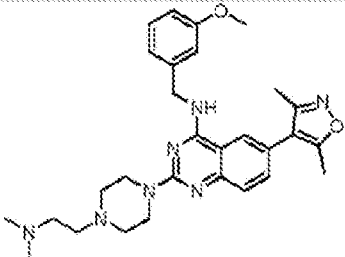
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
43		N-(3-clorobencil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolina-1-amina, 2TFA
44		2-(4-(1-((3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolina-3-il)piperacina-1-il)etanol, 2TFA
45		1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-il)piperacina-1-il)propan-2-ol, 2TFA
46		(R)-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-il)piperacina-1-il)propan-2-ol, 2TFA
47		(S)-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-il)piperacina-1-il)propan-2-ol, 2TFA

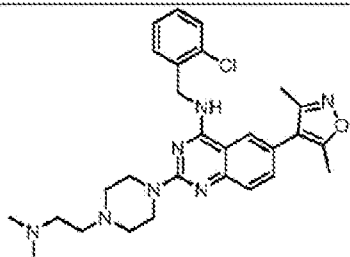
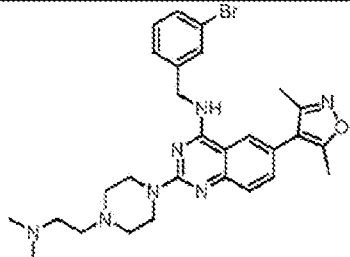
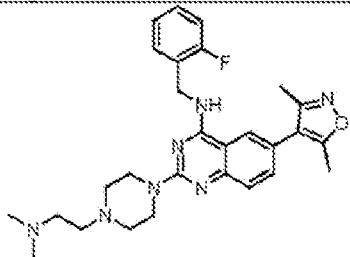
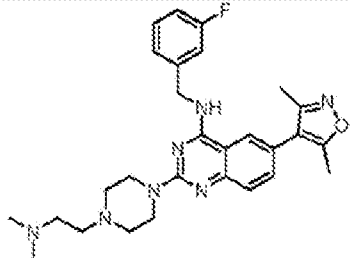
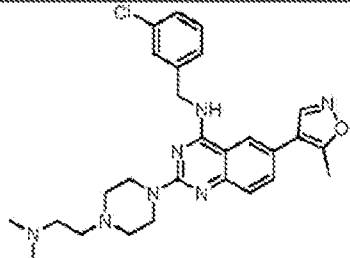
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
48		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA
49		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
50		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, 2TFA
51		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, 2TFA
52		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA

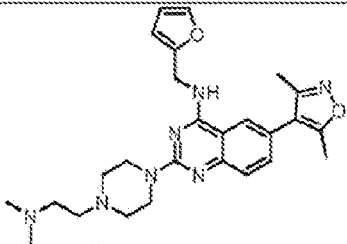
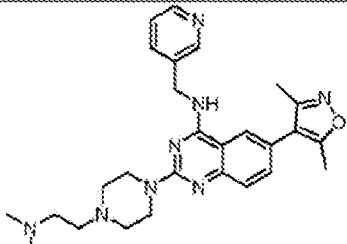
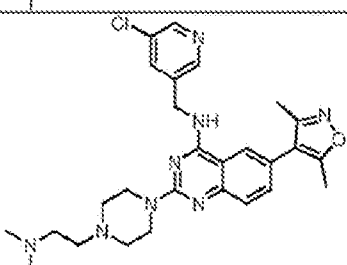
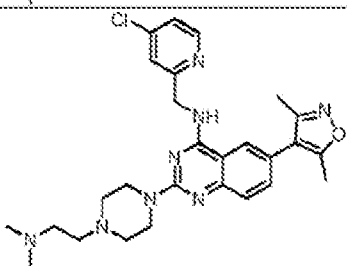
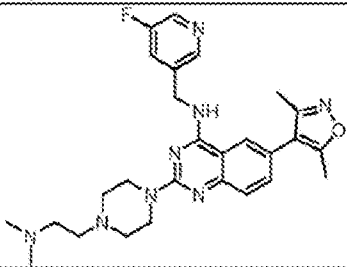
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
53		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA
54		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida, 2TFA
55		2-amino-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona, 2TFA
56		1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA
57		3-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo, 2TFA

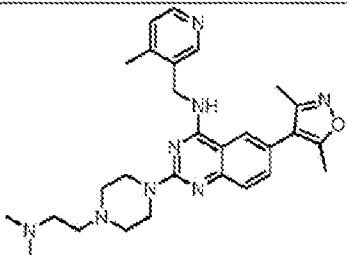
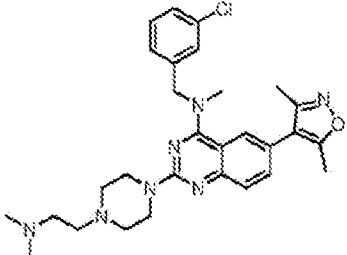
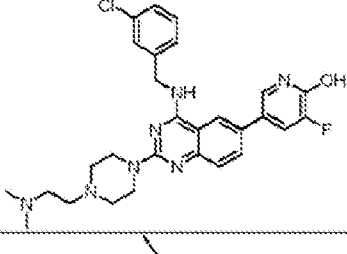
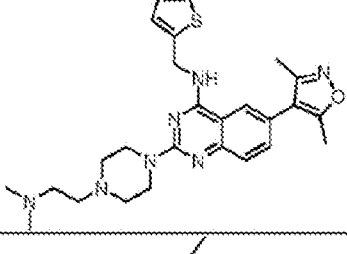
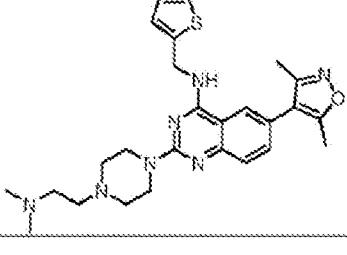
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
58		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
59		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo, 2TFA
60		N-(3-clorobencil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
61		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
62		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol

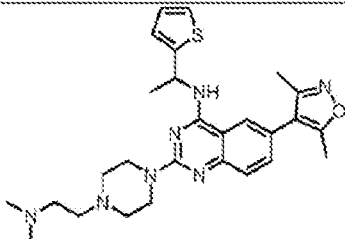
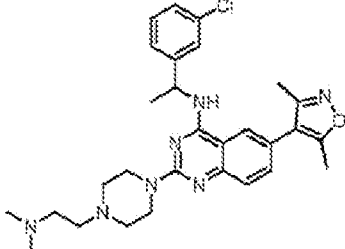
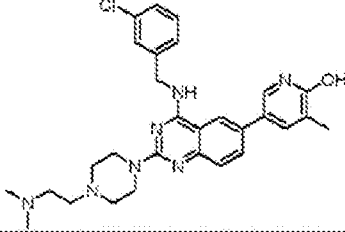
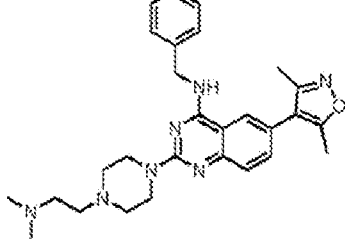
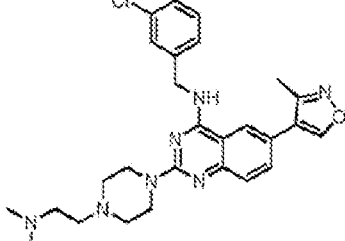
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
63		(5-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piridin-2-il)metanol, 2TFA
64		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
65		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
66		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
67		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)quinazolin-6-il)piridin-2-ol, 2TFA
68		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl

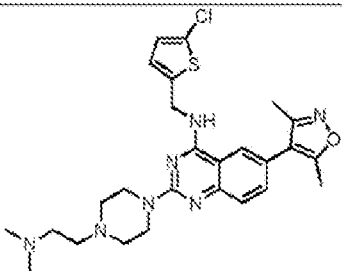
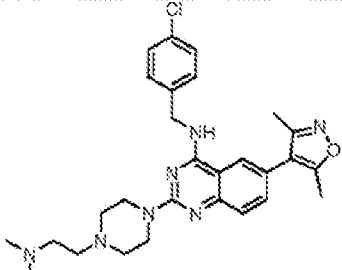
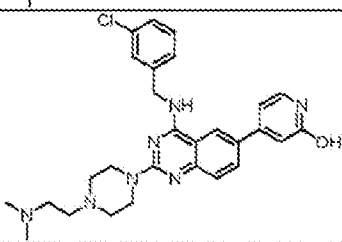
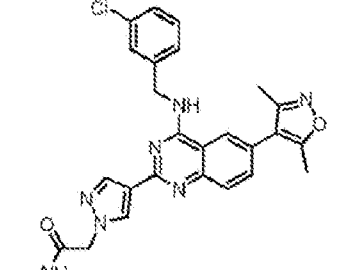
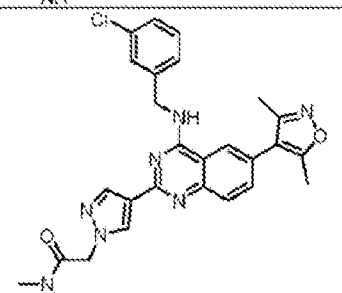
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
69		2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina, 2TFA
70		N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
71		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina, 2TFA
72		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)quinazolin-4-amina, 2TFA
73		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-metoxibencil)quinazolin-4-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
74		N-(2-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
75		N-(3-bromobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
76		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-fluorobencil)quinazolin-4-amina, 2TFA
77		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-fluorobencil)quinazolin-4-amina, 2TFA
78		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(5-metilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
79		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(furan-2-ilmetil)quinazolin-4-amina, 2TFA
80		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)quinazolin-4-amina, 2TFA
81		N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
82		N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
83		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
84		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina, 2TFA
85		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metilquinazolin-4-amina, 2TFA
86		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3-fluoropiridin-2-ol, 2TFA
87		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiofen-2-il)metil)quinazolin-4-amina, 2TFA
88		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)quinazolin-4-amina, 2TFA

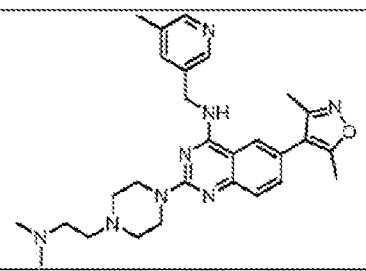
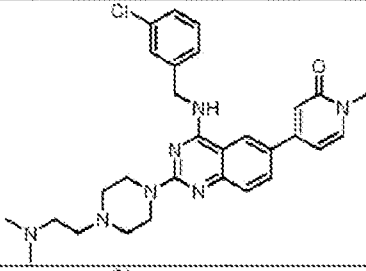
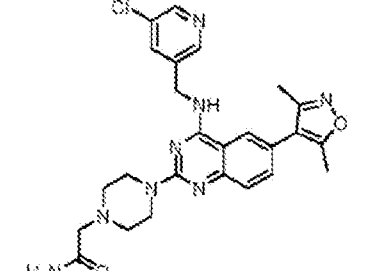
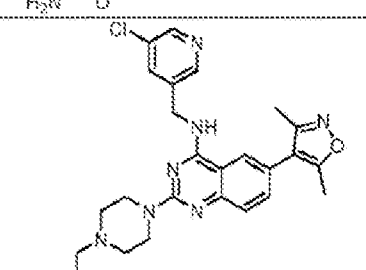
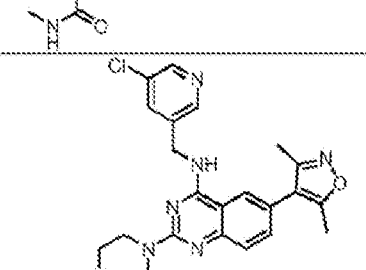
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
89		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-(tiofen-2-il)etil)quinazolin-4-amina, 2TFA
90		N-(1-(3-clorofenil)etil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
91		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)quinazolin-6-il)-3-metilpiridin-2-ol, 2TFA
92		N-bencil-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
93		N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)-6-(3-metilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

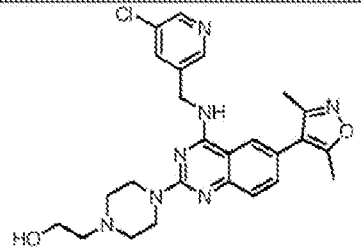
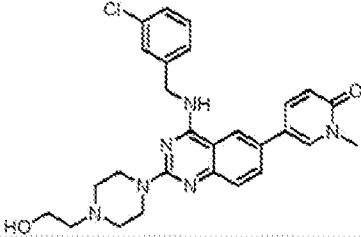
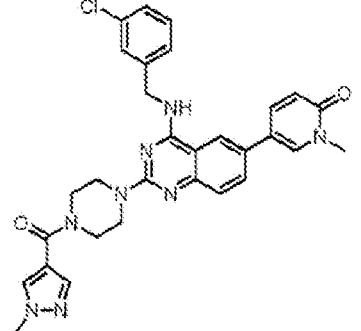
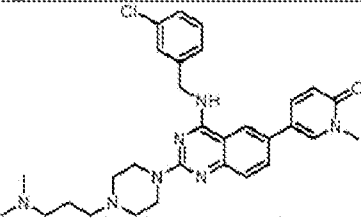
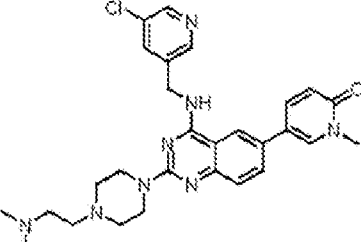
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
94		N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
95		N-(4-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
96		4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)piridin-2-ol, 2TFA
97		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA
98		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
99		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-fluorobencil)quinazolin-4-amina, 2TFA
100		5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
101		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2 il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, 2TFA
102		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2 il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA
103		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4 il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
104		3-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2 il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo, 2TFA
105		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4 il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
106		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxiacetil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1 metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
107		5-(2-(4-(2-aminoacetil)piperacin-1-il)-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1 metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
108		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2 il)piperacin-1-il)acetamida, 2TFA

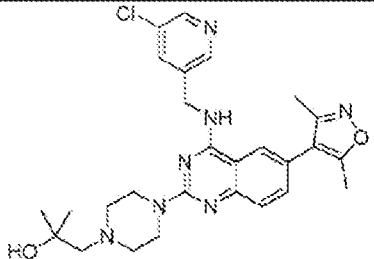
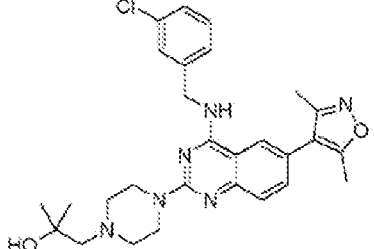
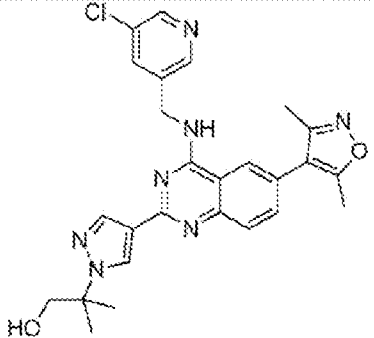
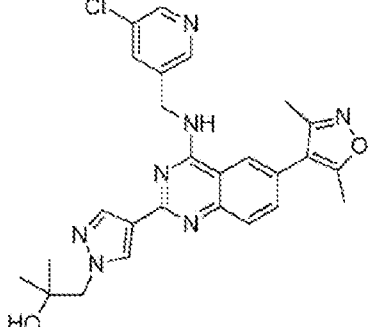
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
109		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2 il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA
110		2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2 il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA
111		(S)-5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxipropil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
112		2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina
113		5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
114		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

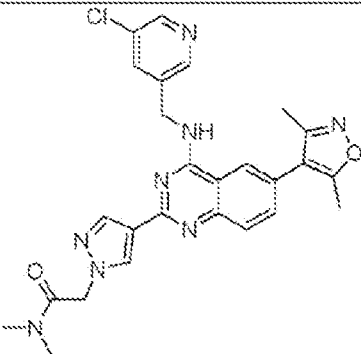
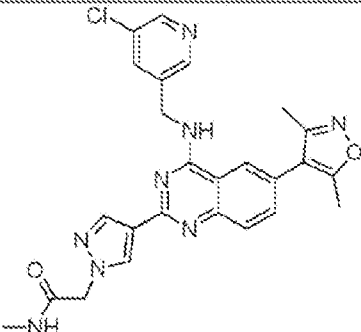
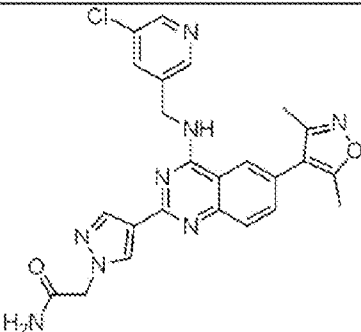
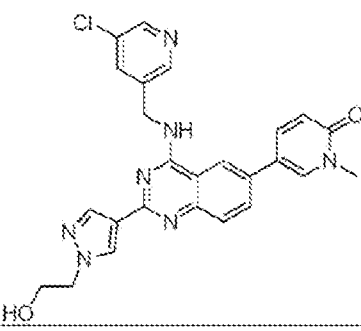
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
115		2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina, 2TFA
116		4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
117		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)acetamida, 2TFA
118		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA
119		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
120		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacín-1-il)etanol, 2TFA
121		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxietyl)piperacín-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
122		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperacín-1 il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
123		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacín-1-il)quinazolin-6 il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
124		5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacín-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
125		5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
126		5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-hidroxiethyl)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
127		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida, 2TFA
128		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA
129		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA
130		N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
131		2-amino-1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona
132		1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-hidroxietanona, 2TFA
133		5-(2-(4-(2-aminoacetil)piperacin-1-il)-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
134		5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
135		5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
136		1-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA
137		1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA
138		2-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol, 2TFA
139		1-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
140		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA
141		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA
142		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, 2TFA
143		5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

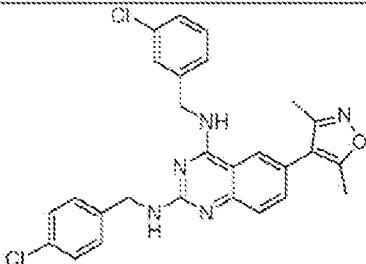
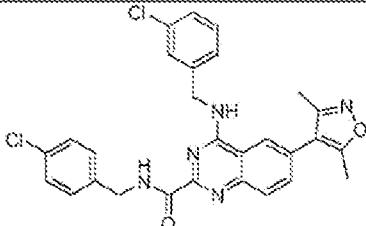
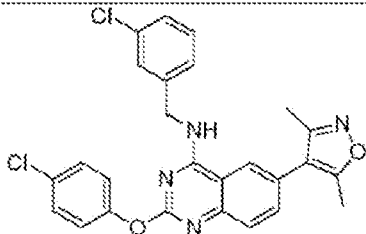
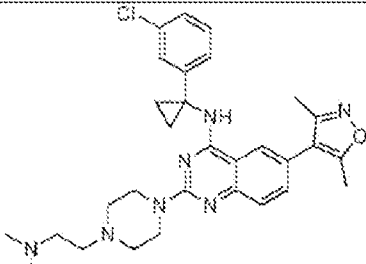
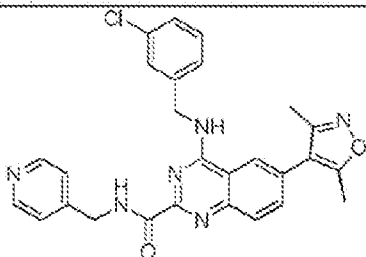
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
144		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA
145		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, 2TFA
146		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA
147		2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
148		5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
149		5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA
150		2-(4-(4-(4-clorofenil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA
151		2-cloro-N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
152		N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonyl)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

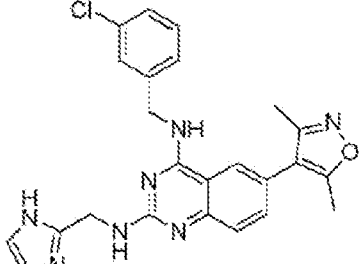
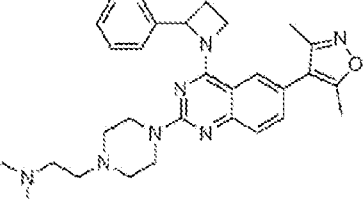
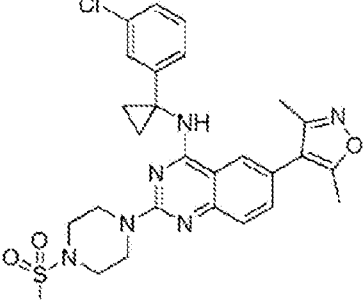
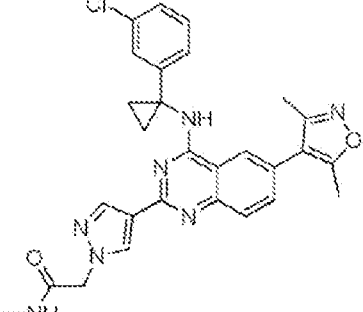
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
153		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
154		N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
155		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
156		1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-4 metilpiperidina-4-carbonitrilo, 2TFA

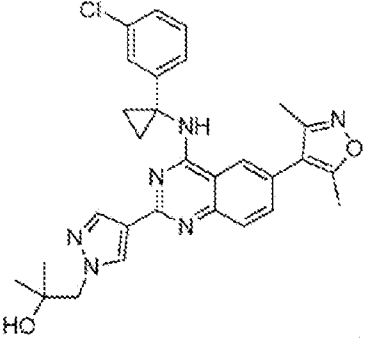
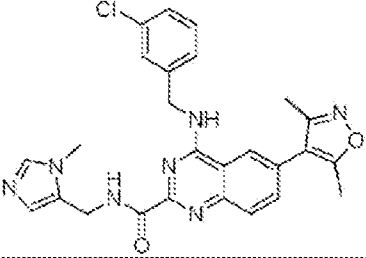
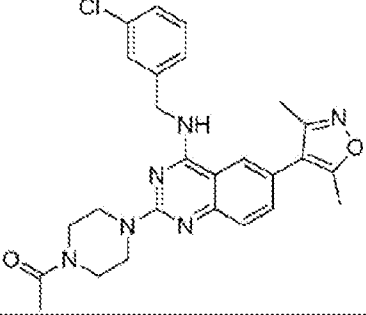
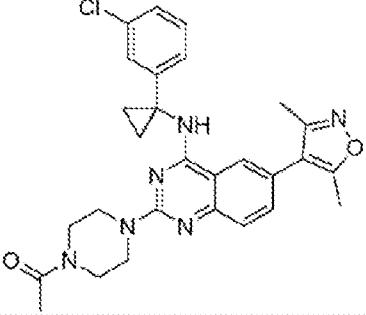
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
157		1-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-4 metilpiperidina-4-carbonitrilo, 2TFA
158		N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
159		5-(4-((4-clorofenil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA
160		N-(4-clorofenetil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5 dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
161		2-(4-(4-(3-bencilacetidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1 il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
162		N-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
163		ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico, TFA
164		2-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA
165		(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)metanona, 2TFA
166		ácido 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
167		N4-(3-clorobencil)-N2-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA
168		N-(4-clorobencil)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
169		N-(3-clorobencil)-2-(4-clorofenoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
170		N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5 dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
171		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
172		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4 il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
173		(S)-2-((2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)amino)-2-feniletanol, 2TFA
174		2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpirrolidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA
175		2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA
176		2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA
177		N-((1H-imidazol-2-il)metil)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
178		N2-((1H-imidazol-2-il)metil)-N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA
179		2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilacetidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA
180		N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA
181		2-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
182		1-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA
183		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
184		1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacín-1-il)etanona, 2TFA
185		1-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacín-1-il)etanona, 2TFA

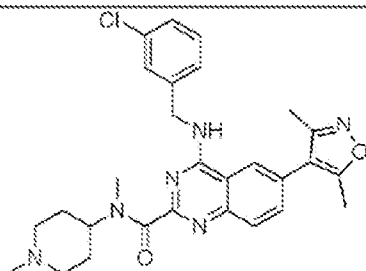
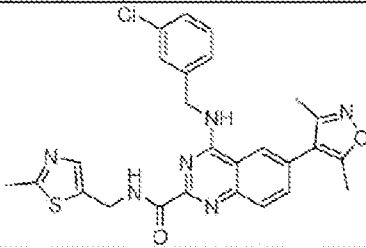
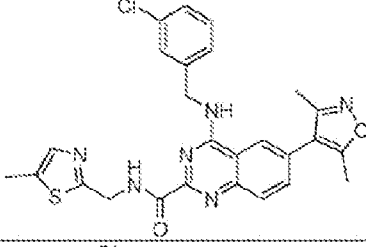
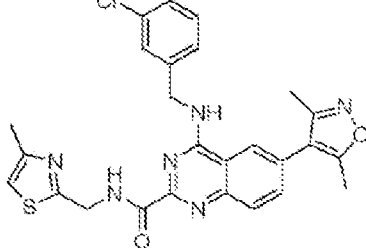
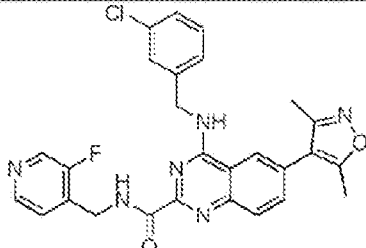
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
186		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
187		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
188		4-((3-clorobencil)amino)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
189		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
190		4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
191		4-((3-clorobencil)amino)-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
192		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
193		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
194		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
195		1-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)etanona, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
196		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metilthiazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
197		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
198		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
199		N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
200		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

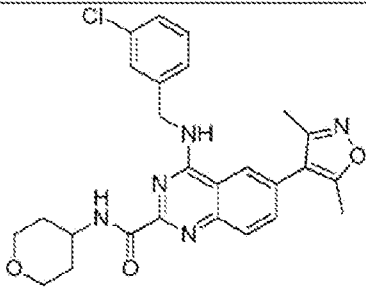
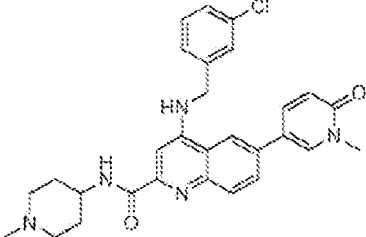
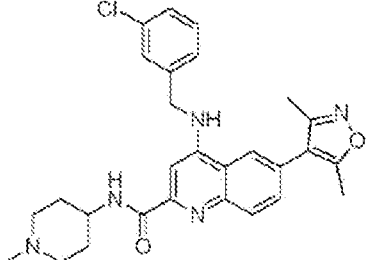
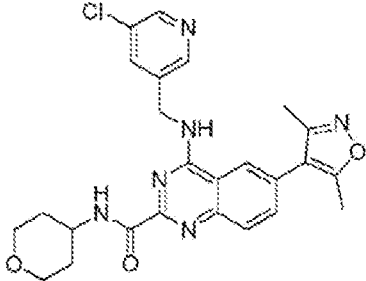
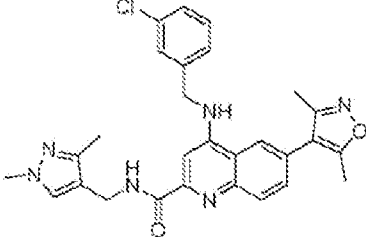
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
201		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
202		4-((3-clorobencil)amino)-N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
203		4-((3-clorobencil)amino)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
204		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
205		4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
206		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
207		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
208		4-((3-clorobencil)amino)-N-((3-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
209		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
210		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
211		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
212		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
213		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metiltiazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
214		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
215		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
216		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metiloxazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
217		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((3-metilpiridin-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
218		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-metilpiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
219		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
220		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
221		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)quinazoline-2-carboxamida, 2TFA
222		4-((3-clorobencil)amino)-N-(6-cloropiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
223		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-fluoropiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
224		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2,6-dimetilpiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
225		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
226		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
227		4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA
228		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA
229		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
230		4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
231		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinolina-2-carboxamida, 2TFA
232		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
233		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
234		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA
235		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
236		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA
237		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
238		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
239		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
240		4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

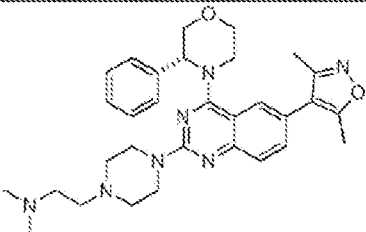
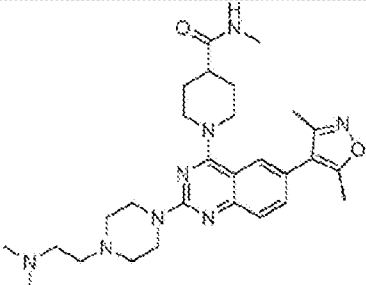
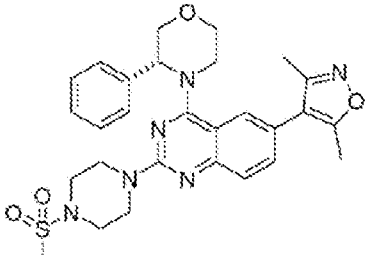
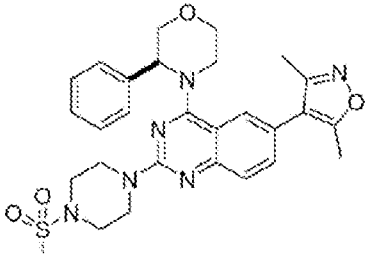
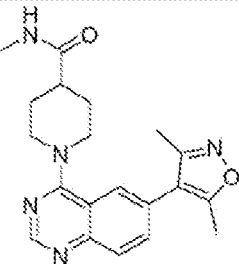
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
241		1,1-dióxido de 4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)tiomorfolina, 2TFA
242		4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
243		1,1-dióxido de 4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)tiomorfolina, 2TFA
244		4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida, 2TFA
245		4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

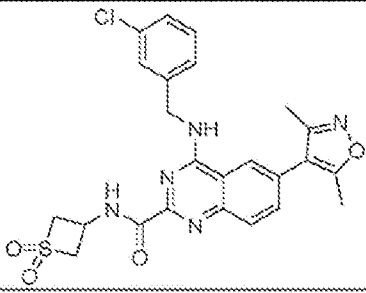
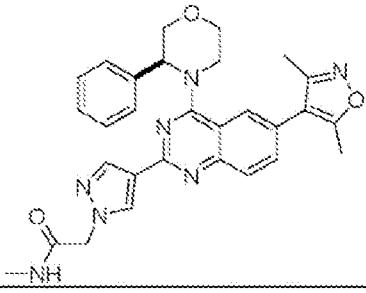
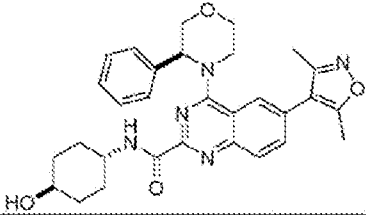
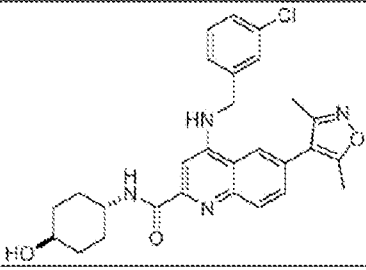
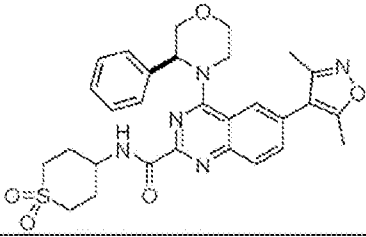
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
246		4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
247		4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
248		4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida, 2TFA
249		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metilpiridin-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
250		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
251		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
252		4-((3-clorobencil)amino)-N-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
253		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
254		ácido 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-4-il)piperidina-4-carboxílico, 2TFA
255		ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolina-4-il)piperidina-4-carboxílico, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
256		4-((3-clorobencil)amino)-N-((3,3-difluorociclobutil)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
257		4-((3-clorobencil)amino)-N-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5 dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
258		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
259		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
260		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
261		ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperídina-4-carboxílico
262		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA (cubierto por las reivindicaciones adjuntas)
263		(R)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA
264		4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, 2TFA
265		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
266		(R)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA
267		1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, 2TFA
268		(R)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-il) 3-fenilmorfolina, 2TFA
269		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-il) 3-fenilmorfolina, 2TFA
270		1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, 2TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
271		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3 il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA
272		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H pirazol-1-il)-N-metilacetamida
273		6-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-3 fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA
274		4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)quinolina-2-carboxamida, TFA
275		(S)-6-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
276		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)(1-metil 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA
277		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA
278		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-amina
279		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA
280		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA
281		(S)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
282		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
283		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA
284		4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA
285		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA
286		4-(((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
287		(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA
288		(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA
289		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
290		N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-amina
291		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
292		(S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA
293		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metilpiperacina-1-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
294		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)etan-1-ona, TFA
295		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA
296		(S)-1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, TFA
297		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
298		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida, TFA
299		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-etilpiperacina-1-carboxamida, TFA
300		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona, TFA
301		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, TFA
302		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
303		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
304		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol, TFA
305		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona, TFA
306		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol, TFA
307		(S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida, TFA
308		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((S)-3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol, TFA
309		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacin-1-il)etan-1-ona, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
310		(S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonyl)-2-fenilpiperacin-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA
311		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-metil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
312		1-(4-(4-((3-clorobencil)(ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA
313		(S)-7-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-ol, TFA
314		(S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
315		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA
316		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-(2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona, TFA
317		(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)metanona, TFA
318		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
319		(S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, HCl
320		(S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
321		(S)-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piridin-2-il)metanol, TFA
322		(S)-N-ciclopropil-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxamida, TFA
323		(S)-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)tiofen-2-il)metanol, TFA
324		(S)-1-(3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidin-1-il)etan-1-ona, TFA
325		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)tiofen-2-il)metanol, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
326		(S)-4-(2-(1-(acetidin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-yl)quinazolin-4-yl)-3-fenilmorfolina, TFA
327		(S)-1-(4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-yl)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-yl)-1H-pirazol-1-yl)piperidin-1-yl)etan-1-ona, TFA
328		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-yl)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-yl)quinazolin-4-yl)-3-fenilmorfolina, TFA
329		(S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-yl)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-yl)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, TFA
330		(S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-yl)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-yl)-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
331		(S)-N-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida
332		1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida
333		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
334		(S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA
335		(S)-3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo, TFA

Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
336		(S)-8-(4-(4-acetil-2-fenilpiperacín-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-díazaespiro[4.5]decan-2-ona, TFA
337		(S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-2-fenilpiperacín-1-il)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-díazaespiro[4.5]decan-2-ona, TFA
338		(S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacín-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, HCl
339		1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinoquinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
Ejemplo #	Estructura	Nombre del compuesto
340		(S)-5-(4-(4-acetil-2-fenilpiperacín-1-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA

Procedimientos sintéticos detallados

Ejemplo 1. 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina5 ETAPA 1: 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina

A una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (278 mg, 1,0 mmol) y (3-clorofenil)metanamina (142 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) se añadió Et₃N (0,209 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (5 ml/5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se trituró con hexano y se secó para dar 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (360 mg, 0,94 mmol, rendimiento del 94%) como un sólido blanco. MS (M+H)⁺ = 384.

15 ETAPA 2: 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (345 mg, 0,9 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (127 mg, 0,9 mmol), PdCl₂(dppf) (65,9 mg, 0,09 mmol) y K₂CO₃ (311 mg, 2,250 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se trituró con CH₂Cl₂ al 50%/hexano para dar 48 mg de un producto sólido puro. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-40%/hexano como el eluyente, después se trituró el producto con CH₂Cl₂ al 5%/hexano para dar 170 mg de un producto sólido puro. Se obtuvieron un total de 218 mg de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (218 mg, 0,546 mmol, rendimiento del 60,7%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 4,77 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 400.

Ejemplo 2. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina30 ETAPA 1: 6-bromo-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina

A una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinazolina (243 mg, 1,0 mmol) y (3-clorofenil)metanamina (142 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) se añadió Et₃N (0,21 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (5 ml/5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se trituró con hexano y se secó para dar 6-bromo-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (342 mg, 0,98 mmol, rendimiento del 98%) como un sólido blanco. MS (M+H)⁺ = 350.

ETAPA 2: N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

40 En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (69,7 mg, 0,2 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (42,3 mg, 0,3 mmol), PdCl₂(dppf) (14,6 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-40%/hexano como el eluyente para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (61,5 mg, 0,169 mmol, rendimiento del 84%). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,41 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,92 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 3H), 2,21 (d, J = 0,6 Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 365.

Ejemplo 3. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-aminaETAPA 1: 6-bromo-N-(3-clorobencil)quinolin-4-amina

55 En un tubo de microondas se colocó 6-bromo-4-cloroquinolina (242 mg, 1,0 mmol), (3-clorofenil)metanamina (283 mg, 2,0 mmol), DMSO (1 ml) y base de Hunig (0,349 ml, 2,0 mmol). El tubo se selló y calentó a 150°C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (30 ml/30 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se trituró con CH₂Cl₂ al 2%/hexano y después se secó para dar 6-bromo-N-(3-clorobencil)quinolin-4-amina (238 mg, 0,685 mmol, rendimiento del 68,5%). MS (M+H)⁺ = 349.

ETAPA 2: N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina

65 En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-N-(3-clorobencil)quinolin-4-amina (87 mg, 0,25 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (70,5 mg, 0,5 mmol), PdCl₂(dppf) (18,29 mg, 0,025 mmol) y K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua

(0,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5%/EtOAc como el eluyente para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina (88,5 mg, 0,243 mmol, rendimiento del 97%). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,51 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (dt, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 7,23 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,60 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 1,9 Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 364.

Ejemplo 4. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinolin-4-amina

ETAPA 1: 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-metilquinolin-4-amina

En un tubo de microondas se colocó 6-bromo-4-cloro-2-metilquinolina (257 mg, 1 mmol), (3-clorofenil)metanamina (283 mg, 2,0 mmol), DMSO (1 ml) y base de Hunig (0,349 ml, 2,0 mmol). El tubo se selló y calentó a 150°C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (30 ml/30 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se trituroó con CH₂Cl₂ al 2%/hexano y después se secó para dar 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-metilquinolin-4-amina (211 mg, 0,583 mmol, rendimiento del 58,3%). MS (M+H)⁺ = 363.

ETAPA 2: N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-metilquinolin-4-amina (90 mg, 0,25 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (70,5 mg, 0,5 mmol), PdCl₂(dppf) (18,29 mg, 0,025 mmol) y K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5%/EtOAc como el eluyente para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinolin-4-amina (88,4 mg, 0,234 mmol, rendimiento del 94%). MS (M+H)⁺ = 378.

Ejemplo 5. N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-metilquinazolina-2,4-diamina

A una suspensión de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió metanamina (1,0 ml, 2,0 mmol) (2 M en THF). El tubo se selló y calentó a 75°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-metilquinazolina-2,4-diamina, 2TFA (15,9 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 25,6%). MS (M+H)⁺ = 394.

Ejemplo 6. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metilpiperacina-1-il)quinazolin-4-amina

A una mezcla de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 33,9 mg, 0,085 mmol) y 1-metilpiperacina (102 mg, 1,02 mmol) se añadió EtOH (1 ml). El tubo se selló y calentó a 75°C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metilpiperacina-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA (23,1 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 39,3%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,86-7,23 (m, 6H), 4,76 (m, 4H), 4,20-2,95 (m, 6H), 2,79 7(s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 463.

Ejemplo 7. N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2,4-diamina

A una mezcla de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 33,9 mg, 0,085 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (116 mg, 1,02 mmol) se añadió EtOH (1 ml). El tubo se selló y calentó a 85°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA (17 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 28,4%). MS (M+H)⁺ = 477.

Ejemplo 8. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxiquinazolin-4-amina

A 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 33,9 mg, 0,085 mmol) se añadió metóxido de sodio (1405 mg, 6,5 mmol) (25% en peso en MeOH, aprox. 6,5 M). El tubo se selló y calentó a 75°C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y después se añadió H₂O (6 ml). El sólido blanco se recogió, trituroó en agua (2 ml x 2) y hexano (2ml), y después se secó para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxiquinazolin-4-amina (29 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 86%). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 3H), 6,24 (br s, 1H, NH), 4,88 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 395.

Ejemplo 9. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinazolin-4-amina

ETAPA 1: 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-metilquinazolin-4-amina

A una mezcla de 6-bromo-2-metilquinazolin-4-ol (120 mg, 0,5 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (253 mg, 2,5 mmol) bajo N₂ se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y después trietilamina (253 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 1 h y se añadió (3-clorofenil)metanamina (142 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 24 h. A la mezcla se añadió H₂O (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-40%/hexano como el eluyente para dar 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-metilquinazolin-4-amina (66 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 36,4%). MS (M+H)⁺ = 364.

ETAPA 2: N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinazolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-metilquinazolin-4-amina (60 mg, 0,165 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (30,3 mg, 0,215 mmol), PdCl₂(dppf) (12,11 mg, 0,017 mmol) y K₂CO₃ (68,6 mg, 0,496 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 35-60%/hexano como el eluyente para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilquinazolin-4-amina (52,4 mg, 0,138 mmol, rendimiento del 84%). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (qd, J = 4,1, 2,0 Hz, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,90 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 379.

Ejemplo 10. N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-morfolinoetil)quinazolina-2,4-diamina

A una mezcla de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 2-morfolinoetanamina (130 mg, 1,0 mmol) se añadió EtOH (1 ml). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-morfolinoetil)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA (23,1 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 32,0%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,00 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 3,46 (m, 12H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺ = 493.

Ejemplo 11. N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-(4-metilpiperacina-1-il)etil)quinazolina-2,4-diamina

A una mezcla de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 2-(4-metilpiperacina-1-il)etanamina (143 mg, 1,0 mmol) se añadió EtOH (1 ml). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-(4-metilpiperacina-1-il)etil)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA (28,6 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 39,0%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,62 (d, J = 141,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 4,83 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,43-2,67 (m, 15H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (d, J = 1,4 Hz, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo 12. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

A una mezcla de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina (157 mg, 1,0 mmol) se añadió EtOH (1 ml). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA (21 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 28,1%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 4,80 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 (m, 6H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,72-2,50 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺ = 520.

Ejemplo 13. 3-((4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)amino)propan-1-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (75 mg, 1,0 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 4,81 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,44 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,69 (d, J = 58,0 Hz, 2H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 438.

Ejemplo 14. N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina

A una mezcla de 4,4'-(4-cloroquinolina-2,6-diil)bis(3,5-dimetilisoxazol) (53,1 mg, 0,15 mmol) y (3-clorofenil)metanamina (212 mg, 1,5 mmol) se añadió DMSO (1 ml). El tubo se selló y calentó a 160°C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla se filtró después a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina, 2TFA (17,9 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 17,37%). MS (M+H)⁺ = 459.

Ejemplo 15. 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina

A una mezcla de 4-(6-bromo-4-cloroquinolin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (50,6 mg, 0,15 mmol) y (3-clorofenil)metanamina (212 mg, 1,5 mmol) se añadió DMSO (volumen: 1 ml). El tubo se selló y calentó a 160°C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla se filtró después a través de un filtro y se sometió a purificación para dar 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina, 2TFA (15,9 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 15,80%). MS (M+H)⁺ = 442, 444.

Ejemplo 16. N-(3-clorobencil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y N,N-dimetil-3-(piperacina-1-il)propan-1-amina (48,2 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 3,70 (m, 8H), 3,06 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (bs, 2H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 17. (4-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il(ciclopropil)metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), ciclopropil(piperacina-1-il)metanona, HCl (47,7 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,044 ml, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01-3,34 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 1H), 0,80-0,66 (m, 4H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 18. (4-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), (1-metil-1H-pirazol-4-il)(piperacina-1-il)metanona, HCl (57,7 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,044 ml, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 3H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 557.

Ejemplo 19. 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (19,15 mg, 0,05 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina (39,3 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (br s, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,71-2,50 (m, 6H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺ = 505.

Ejemplo 20. 2-(4-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y 2-(piperacina-1-il)etanol (32,5 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 493.

Ejemplo 21. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-isopentilpiperacina-1-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y 1-isopentilpiperacina (39,1 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 22. N4-(3-clorobencil)-N2-(2-(dimetilamino)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-metilquinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (25,5 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 465.

Ejemplo 23. (1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-4-il)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (28,8 mg, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 (br s, 3H), 3,23 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 12,5 Hz, 2H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 478.

Ejemplo 24. (1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-3-il)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y piperidin-3-ilmetanol (28,8 mg, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 4,78 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,51 (m, 4H), 3,07 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,80-1,22 (m, 5H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 478.

Ejemplo 25. (1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y piperidin-2-ilmetanol (28,8 mg, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 478.

Ejemplo 26. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina

A una mezcla de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina (59,7 mg, 0,15 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)etanamina (236 mg, 1,5 mmol) se añadió DMF (1 ml). El tubo se selló y calentó a 180°C durante 1,5 h con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina, 2TFA (21,6 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 19,27%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,61 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 27. N-(3-clorobencil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-2-amina

A una mezcla de 4-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-2-amina (59,7 mg, 0,15 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)etanamina (236 mg, 1,500 mmol) se añadió DMF (1 ml). El tubo se selló y calentó a 180°C durante 1,5 h con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-4-amina, 2TFA (22,8 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 20,34%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 37,4 Hz, 6H), 2,79 (m, 12H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 28. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (61,4 mg, 0,2 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,00 μmol) y K₂CO₃ (69,1 mg, 0,5 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 1 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El orgánico se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de eliminar el solvente, el producto se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA (15,2 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 19,69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s,

2H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47-7,26 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,62 (m, 10H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 544.

Ejemplo 29. 4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il(piridin-4-il)metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), piperacina-1-il(piridin-4-il)metanona, 2HCl (66,0 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,175 ml, 1,0 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,84-8,49 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 3H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01-3,70 (m, 6H), 3,38 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 554.

Ejemplo 30. 2-(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperidina-4-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y 2-(piperidina-4-il)etanol (32,3 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89-11,54 (m, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41-7,26 (m, 3H), 4,77 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,46 (m, 3H), 3,53-2,92 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,16-0,96 (m, 2H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 31. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina

ETAPA 1: 4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de 2 cuellos se colocó 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 399 mg, 1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (464 mg, 1,5 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (82 mg, 0,1 mmol) y K₂CO₃ (622 mg, 4,5 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de eliminar el solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-40-50%/hexano como el eluyente para dar 4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (403 mg, 0,738 mmol, rendimiento del 73,8%). MS (M+H)⁺ = 546.

ETAPA 2: N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina

A una solución de 4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (403 mg, 0,738 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 2 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. Después, se añadió hexano (20 ml) y se eliminó cuidadosamente el solvente (repetir 3 veces). Después el sólido se secó al vacío para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina, 2HCl (390 mg, 0,752 mmol, rendimiento crudo del 102%). El material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Sometidos 25 mg a purificación para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA (como sal TFA) para cribado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 4,83 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,79 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 446.

Ejemplo 32. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1,4-diazepan-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y 2-(1,4-diazepan-1-il)-N,N-dimetiletanamina (42,8 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95-2,81 (m, 12H), 2,75 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (br s, 1H), 1,69 (br s, 1H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 33. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol (36,1 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 5,39 (s, 1H), 4,79 (d, J = 19,6 Hz, 3H), 4,35 (s, 1H), 3,53 (m, 9H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (m, 2H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 34. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperidin-4-il)etanamina (39,1 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 4,87-4,67 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,56-2,93 (m, 4H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,82-1,42 (m, 5H), 1,16 (m, 2H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 35. (4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)(piridin-3-il)metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y piperacina-1-il(piridin-3-il)metanona (47,8 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,78-8,49 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 14,7, 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 4,79 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,71 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). incluye 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 554.

Ejemplo 36. (4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)(piridin-3-il)metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y 2-hidroxi-1-(piperacina-1-il)etanona (36,0 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 3H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 37. 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-2-(dimetilamino)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-(dimetilamino)-1-(piperacina-1-il)etanona, 2HCl (61,0 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,175 ml, 1,0 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,28 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,85-3,60 (m, 8H), 2,80 (d, J = 4,1 Hz, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 38. 2-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 7-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (383 mg, 1 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (223 mg, 1,000 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (82 mg, 0,1 mmol) y K₂CO₃ (415 mg, 3,0 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de eliminar el solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 25-60%/hexano como el eluyente para dar 2-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (370 mg, 0,927 mmol, rendimiento del 93%). Se sometieron 25 mg de material para purificación por HPLC para dar la sal TFA para cribado. MS (M+H)⁺ = 399.

Ejemplo 39. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (19,96 mg, 0,05 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina (39,3 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 520.

Ejemplo 40. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (19,96 mg, 0,05 mmol) y 2-(piperacina-1-il)etanol (32,5 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 493.

Ejemplo 41. N-(3-clorobencil)-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y N,N-dimetil-1-(piperidin-4-il)metanamina (35,6 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,38-8,10 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,18 (m, 2H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺ = 505.

Ejemplo 42. 2-(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-il)etanol

A una mezcla de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-(1H-pirazol-4-il)etanol (28,0 mg, 0,250 mmol) y K₂CO₃ (34,6 mg, 0,25 mmol) se añadió DMF (volumen: 1 ml). El tubo se selló y calentó a 150°C durante 1,5 h con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro, y se sometió a purificación para dar 2-(1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-4-il)etanol, 2TFA (0,6 mg, 0,854 μmol, rendimiento del 1,707%). MS (M+H)⁺ = 475.

Ejemplo 43. N-(3-clorobencil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-1-amina

A una mezcla de 3-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-1-amina (0,02 g, 0,05 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)etanamina (0,157 g, 1,0 mmol) se añadió DMF (1 ml). El tubo se selló y calentó a 200°C durante 2 h con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro, y se sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-1-amina, 2TFA. MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 44. 2-(4-(1-((3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)piperacin-1-il)etanol

A una mezcla de 3-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-1-amina (0,02 g, 0,05 mmol) y 2-(piperacin-1-il)etanol (0,13 g, 1,0 mmol) se añadió DMF (1 ml). El tubo se selló y calentó a 200°C durante 2 h con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro, y se sometió a purificación para dar 2-(4-(1-((3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)piperacin-1-il)etanol, 2TFA. MS (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 45. 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y 1-(piperacin-1-il)propan-2-ol (36,1 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 46. (R)-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y (R)-1-(piperacin-1-il)propan-2-ol (36,1 mg, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,29 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 47. (S)-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)propan-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y (S)-1-(piperacin-1-il)propan-2-ol (36,1 mg, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 48. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (23,81 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 5,01 (s, 3H, incluyendo 1 OH), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 475.

Ejemplo 49. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20,81 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺= 445.

Ejemplo 50. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (25,1 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺= 488.

Ejemplo 51. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (19,96 mg, 0,05 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (25,1 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 2,51 (m, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (M+H)⁺= 488.

Ejemplo 52. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)acetamida (42,8 mg, 0,250 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,30 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS (M+H)⁺= 534.

Ejemplo 53. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), N-metil-2-(piperacin-1-il)acetamida, HCl (48,4 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,175 ml, 1,0 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,23 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 3,48 (m, 10H), 2,65 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS (M+H)⁺= 520.

Ejemplo 54. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-(piperacin-1-il)acetamida, HCl (44,9 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,175 ml, 1,0 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01-7,52 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,25 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,14-2,86 (m, 10H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS (M+H)⁺= 506.

Ejemplo 55. 2-amino-1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-amino-1-(piperacin-1-il)etanona, HCl (44,9 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,175 ml, 1,0 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,78 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 3,98-3,72 (m, 6H), 3,37 (s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 2 sal NH); MS (M+H)⁺= 506.

Ejemplo 56. 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (26,6 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺= 503.

Ejemplo 57. 3-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (24,71 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺= 484.

Ejemplo 58. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (25,2 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺= 489.

Ejemplo 59. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo (23,31 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺= 470.

Ejemplo 60. N-(3-clorobencil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina (0,027 g, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,98 (br s, 2H), 4,63 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺= 502.

Ejemplo 61. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (25,01 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺= 487.

Ejemplo 62. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,96 mg, 0,1 mmol), 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (53,2 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,60 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); MS (M+H)⁺= 503.

Ejemplo 63. (5-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), ácido (6-(hidroximetil)piridin-3-il)borónico (15,29 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (br s, 1H), 9,38 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 7,9, 2,1, 1,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,30 (s, 3H). (Un pico de Se me solapa con DMSO.); MS (M+H)⁺= 472.

Ejemplo 64. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina

ETAPA 1: 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-quinazolin-4-amina

A una suspensión de 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (575 mg, 1,5 mmol) en EtOH (6 ml) se añadió N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina (314 mg, 1,995 mmol) y después base de Hunig (0,348 ml, 1,995 mmol). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se echó en EtOAc/H₂O (50 ml/50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se secó al vacío para dar 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-quinazolin-4-amina (760 mg, 1,508 mmol, rendimiento del 101%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 505.

ETAPA 2: N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(1 H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-quinazolin-4-amina (0,025 g, 0,05 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (0,029 g, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 µmol) y K₂CO₃ (0,041 g, 0,30 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 1 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de eliminar el solvente, el producto se filtró a través de una resina PL-Tio, se eluyó con EtOAc, se secó, disolvió en DMF, y se sometió a purificación usando condiciones básicas para dar N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(1 H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,05 (br s, 1H), 11,78 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (br s, 3H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,21 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,54 (br s, 4H). (incluyendo 1 sal NH.); MS (M+H)⁺ = 491.

Ejemplo 65. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo (32,2 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 µmol) y K₂CO₃ (0,041 g, 0,30 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante la noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de eliminar el solvente, el producto se filtró a través de una resina PL-Tio, se eluyó con EtOAc, se secó. Después se añadió TFA (0,5 ml) y se agitó durante 10 min para ayudar a la desprotección completa. Después la mezcla se concentró para eliminar la mayoría del TFA, se disolvió en DMF, y se sometió a purificación usando condiciones básicas para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA (3 mg, 4,02 µmol, rendimiento del 8,03%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 4,79 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,55 (br s, 4H), 2,20 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 66. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (23,51 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 µmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,22 (br s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,64 (br s, 2H), 2,55 (s, 4H). (incluyendo 1 sal NH.); MS (M+H)⁺ = 532.

Ejemplo 67. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)piridin-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (22,11 mg, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 µmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 3H), 6,50 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,55 (s, 4H). (incluyendo 1 sal NH.); MS (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 68. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol

ETAPA 1: 6-bromo-4-(tert-butoxi)-2-cloroquinazolina

A una suspensión parcial de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (3,47 g, 12,5 mmol) en THF (12 ml) a 0°C se añadió KOtBu (13,75 ml, 13,75 mmol) (solución 1 M en THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. La mezcla se echó en

H₂O/NH₄Cl_{ac} (25 ml/25 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-5-10%/hexano como el eluyente para dar 6-bromo-4-(tert-butoxi)-2-cloroquinazolina (3,91 g, 12,39 mmol, rendimiento crudo del 99%). Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA 2: 4-(4-(tert-butoxi)-2-cloroquinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-4-(tert-butoxi)-2-cloroquinazolina (1515 mg, 4,8 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1178 mg, 5,28 mmol),), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (392 mg, 0,48 mmol) y K₂CO₃ (2189 mg, 15,84 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (12 ml) y agua (6 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 1,5 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de eliminar el solvente, el producto se secó al vacío para dar 4-(4-(tert-butoxi)-2-cloroquinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (890 mg, 2,68 mmol, rendimiento del 55,9%) (¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,92 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,75 (s, 9H), y 4,4'-(4-(tert-butoxi)quinazolina-2,6-diil)bis(3,5-dimetilisoxazol) (158 mg, 0,403 mmol, rendimiento del 8,39%) (¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,96 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,77 (s, 9H).

ETAPA 3: 2-(4-(4-(tert-butoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina

A una suspensión de 4-(4-(tert-butoxi)-2-cloroquinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (890 mg, 2,68 mmol) en EtOH (6 ml) se añadió N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)etanamina (464 mg, 2,95 mmol) y después base de Hunig (0,703 ml, 4,02 mmol). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para eliminar la mayoría del EtOH y después se echó en EtOAc/H₂O/Na₂CO_{3(ac)} (50 ml/30 ml/20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y filtró. Después de eliminar el solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10-20%/EtOAc como el eluyente para dar 2-(4-(4-(tert-butoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina (1030 mg, 2,276 mmol, rendimiento del 85%). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,72 (dd, J = 2,0, 0,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,03 (s, 2H), 2,89 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,64 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,68 (s, 9H). MS (M+H)⁺ = 453.

ETAPA 4: 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl

A una solución de 2-(4-(4-(tert-butoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina (1240 mg, 2,74 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 12 ml). La suspensión se agitó vigorosamente a RT durante 5 h. A la mezcla se añadió hexano (40 ml). El sólido se filtró y lavó con hexano (5 ml x 3). Después el producto se transfirió a un vial (hidroscópico) y se secó al vacío para dar 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl como un sólido blancuzco. El material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 397.

Ejemplo 69. 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

ETAPA 1: 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, HCl

A una solución de 4,4'-(4-(tert-butoxi)quinazolina-2,6-diil)bis(3,5-dimetilisoxazol) (500 mg, 1,274 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 6 ml). La suspensión se agitó vigorosamente a RT durante 3 h. A la mezcla se añadió hexano (20 ml). El sólido se filtró y lavó con hexano (3 ml x 3). Después el producto se transfirió a un vial y se secó al vacío para dar 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, HCl (395 mg, 1,060 mmol, rendimiento del 83%) como un sólido blancuzco. MS (M+H)⁺ = 337.

ETAPA 2: 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

A una suspensión de 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, HCl (37,3 mg, 0,1 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (93 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió Et₃N (0,139 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y después se añadió tiofen-2-ilmetanamina (22,64 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante otras 5 h. La mezcla se concentró, se disolvió en DMF (2 ml), se filtró a través de un filtró y se sometió a purificación para dar 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina, 2TFA (14,1 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 21,38%). MS (M+H)⁺ = 432.

Ejemplo 70. N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

A una suspensión de 2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, HCl (37,3 mg, 0,1 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (93 mg, 0,200 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió Et₃N (0,139 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y después se añadió (3-clorofenil)metanamina (28,3 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante otras 5 h. La mezcla se concentró, se disolvió en DMF (2 ml), se filtró a través de un filtró y se

sometió a purificación para dar N-(3-clorobencil)-2,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA (15,4 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 22,38%). MS (M+H)⁺ = 460.

Ejemplo 71. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

A una suspensión de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió Et₃N (0,139 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y después se añadió tiofen-2-ilmetanamina (11,32 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante otras 5 h. La mezcla se concentró, se disolvió en DMF (2 ml), se filtró a través de un filtro y se sometió a purificación para dar 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)quinazolin-4-amina, 2TFA (11,6 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 32,2%). MS (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 72. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (2-metoxifenil)metanamina (13,72 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 73. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-metoxibencil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (3-metoxifenil)metanamina (13,72 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 2H), 6,88 - 6,76 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 74. N-(2-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (2-clorofenil)metanamina (14,16 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 520.

Ejemplo 75. N-(3-bromobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (3-bromofenil)metanamina (18,60 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 566.

Ejemplo 76. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-fluorobencil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (2-fluorofenil)metanamina (12,51 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 77. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-fluorobencil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (3-fluorofenil)metanamina (12,51 mg, 0,100 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 78. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(5-metilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (20,9 mg, 0,10 mmol),), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1 H), 10,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (q, J = 4,8 Hz, 3H), 4,81 (s, 2H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,68 - 2,60 (m, 5H), 2,54 (br s, 4H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺= 506.

Ejemplo 79. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(furan-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y furan-2-ilmetanamina (9,71 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,47 - 6,33 (m, 2H), 4,79 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,89 (br s, 4H), 3,24 (br s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,72-2,54 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺= 476.

Ejemplo 80. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y piridin-3-ilmetanamina (9,71 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 37,0 Hz, 3H), 7,42-7,32 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺= 487.

Ejemplo 81. N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (5-cloropiridin-3-il)metanamina (14,26 mg, 0,10 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺= 521.

Ejemplo 82. N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (4-cloropiridin-2-il)metanamina (14,26 mg, 0,10 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺= 521.

Ejemplo 83. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (5-fluoropiridin-3-il)metanamina (12,61 mg, 0,10 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺= 505.

Ejemplo 84. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (4-metilpiridin-3-il)metanamina (12,22 mg, 0,10 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,82 (br s, 4H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,73-2,52 (m, 6H), 2,41 (br s, 6H), 2,24 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH.); MS (M+H)⁺= 501.

Ejemplo 85. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metilquinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y 1-(3-clorofenil)-N-metilmetanamina (15,56 mg, 0,100 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 86. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3-fluoropiridin-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (0,024 g, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. MS (M+H)⁺ = 536.

Ejemplo 87. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiofen-2-il)metil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (4-metiltiofen-2-il)metanamina (12,72 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo 88. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (5-metiltiofen-2-il)metanamina (12,72 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo 89. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-(tiofen-2-il)etil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y 1-(tiofen-2-il)etanamina (12,72 mg, 0,10 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo 90. N-(1-(3-clorofenil)etil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y 1-(3-clorofenil)etanamina (15,56 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 91. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3-metilpiridin-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), ácido (6-hidroxi-5-metilpiridin-3-il)borónico (15,29 mg, 0,100 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 2H), 10,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,73-7,60 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 4,81 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,70-2,51 (m, 6H), 2,06 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 532.

Ejemplo 92. N-bencil-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y fenilmetanamina (10,72 mg, 0,10 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 486.

Ejemplo 93. N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3-metilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (20,90 mg, 0,10 mmol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4,08 mg, 5,0 μmol) y K_2CO_3 (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 4,80 (s, 2H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,42 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 506.

Ejemplo 94. N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (5-clorotiofen-2-il)metanamina, HCl (18,41 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 526.

Ejemplo 95. N-(4-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (4-clorofenil)metanamina (0,014 g, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 520.

Ejemplo 96. 4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)piridin-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (22,11 mg, 0,10 mmol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4,08 mg, 5,0 μmol) y K_2CO_3 (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,80 br (s, 2H), 3,82 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,71-2,51 (m, 6H). (incluyendo 1 sal NH); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 518.

Ejemplo 97. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), N-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (26,5 mg, 0,10 mmol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K_2CO_3 (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (d, J = 71,6 Hz, 3H), 7,91 (d, J = 36,9 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 2,62 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 502.

Ejemplo 98. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 19,96 mg, 0,05 mmol), N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (27,9 mg, 0,10 mmol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K_2CO_3 (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (br s, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 516.

Ejemplo 99. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-fluorobencil)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 23,47 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (46,6 mg, 0,10 mmol) y (4-fluorofenil)metanamina (12,51 mg, 0,10 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 504.

Ejemplo 100. 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)quinazolin-4-amina (766 mg, 2 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (517 g, 2,200 mmol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (163 mg, 0,20 mmol) y K_2CO_3 (912 mg, 6,6 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N_2 (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 2 h. Después de enfriar a

temperatura ambiente, se añadió H₂O (20 ml) y el sólido se filtró, se lavó con H₂O (3 ml x 2), y después se secó. El sólido seco se puso en EtOAc al 5% hexano (30 ml), se agitó vigorosamente durante 30 min, y después se filtró para dar 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (741 mg, 1,441 mmol, rendimiento crudo del 72,1%) como un sólido amarillo. El material de pureza de aprox. el 80% se usó sin purificación adicional. Se sometieron 20 mg del material crudo a purificación para cribado. MS (M+H)⁺ = 411.

Ejemplo 101. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 0,039 g, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (0,038 g, 0,150 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12 mg, 15 µmol) y K₂CO₃ (62 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺ = 500.

Ejemplo 102. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 0,039 g, 0,075 mmol), N-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (39,8 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12 mg, 15 µmol) y K₂CO₃ (62 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺ = 514.

Ejemplo 103. 5-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 0,039 g, 0,075 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (39,9 mg, 0,150 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12 mg, 15 µmol) y K₂CO₃ (62 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺ = 515.

Ejemplo 104. 3-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 0,039 g, 0,075 mmol), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (37,1 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12 mg, 15 µmol) y K₂CO₃ (62 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺ = 496.

Ejemplo 105. 5-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 0,039 g, 0,075 mmol), 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (39,9 mg, 0,150 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12 mg, 15 µmol) y K₂CO₃ (62 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺ = 515.

Ejemplo 106. 5-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxiacetil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol) y 2-hidroxi-1-(piperacina-1-il)etanona (54,1 mg, 0,375 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 107. 5-(2-(4-(2-aminoacetil)piperacina-1-il)-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), 2-amino-1-(piperacina-1-il)etanona, 2HCl (0,081 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 108. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), 2-(piperacina-1-il)acetamida, HCl (67,4 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 109. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida

5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), N-metil-2-(piperacin-1-il)acetamida, HCl (72,6 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 532.

Ejemplo 110. 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)acetamida (64,2 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 546.

Ejemplo 111. (S)-5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxipropil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), (S)-1-(piperacin-1-il)propan-2-ol, HCl (0,068 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 519.

Ejemplo 112. 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina**ETAPA 1: 6-bromo-2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina**

25 A una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (1,946 g, 7 mmol) en THF (volumen: 20 ml) se añadió (5-cloropiridin-3-il)metanamina (0,998 g, 7,0 mmol) y después Et₃N (1,463 ml, 10,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y después se calentó a RT durante 1,5 h (completo por TLC). La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (50 ml/50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se y algo de EtOAc (5-10 ml), sonicó, y después se añadió hexano (200 ml) lentamente. El sólido se filtró y trituró con hexano y después se secó para dar 6-bromo-2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (2,31 g, 6,01 mmol, rendimiento del 86%) como un sólido.

ETAPA 2: 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

35 En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (0,960 g, 2,5 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (0,613 g, 2,75 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,204 g, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (1,140 g, 8,25 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (9 ml) y agua (4,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El producto se trituró con EtOAc al 10%/hexano y se secó para dar 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina cruda (1,5 g, 2,249 mmol, rendimiento crudo del 90%). El material crudo contenía alguna impureza se usó sin purificación adicional. Se sometieron 40 mg de material a purificación para cribado. MS (M+H)⁺= 400.

Ejemplo 113. 5-(2-cloro-4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

50 En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (1,152 g, 3 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (0,776 g, 3,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,245 g, 0,300 mmol) y K₂CO₃ (1,368 g, 9,90 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H₂O (20 ml) y el sólido se filtró, se lavó con H₂O (5 ml x 2), y después se secó. Después, el producto se trituró con EtOAc al 10%/hexano y se secó para dar 5-(2-cloro-4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona crudo (1,52 g, 2,77 mmol, rendimiento del 92%). El material crudo contenía alguna impureza se usó sin purificación adicional. Se sometieron 40 mg de material a purificación para cribado. MS (M+H)⁺= 412.

Ejemplo 114. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

60 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 0,039 g, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (35,7 mg, 0,150 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12 mg, 15 µmol) y K₂CO₃ (62 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. MS (M+H)⁺= 487.

Ejemplo 115. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 46,9 mg, 0,1 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (93 mg, 0,2 mmol) y (5-metilpiridin-3-il)metanamina (24,43 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺= 501.

Ejemplo 116. 4-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(3-clorobencil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina (25,2 mg, 0,05 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (0,024 g, 0,10 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,08 mg, 5,0 μmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 65. MS (M+H)⁺= 532.

Ejemplo 117. 2-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)acetamida

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-(piperacina-1-il)acetamida, HCl (67,4 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 507.

Ejemplo 118. 2-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N-metilacetamida

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N-metil-2-(piperacina-1-il)acetamida, HCl (72,6 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 521.

Ejemplo 119. 2-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetilacetamida

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)acetamida (64,2 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 535.

Ejemplo 120. 2-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)etanol

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-(piperacina-1-il)etanol (48,8 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 494.

Ejemplo 121. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxietil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

45 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), 2-(piperacina-1-il)etanol (48,8 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 505.

Ejemplo 122. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

55 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), (1-metil-1H-pirazol-4-il)(piperacina-1-il)metanona, HCl (87 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 569.

Ejemplo 123. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

60 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 38,6 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-3-(piperacina-1-il)propan-1-amina (0,064 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 546.

Ejemplo 124. 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)etanamina (0,059 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 533.

Ejemplo 125. 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-3-(piperacin-1-il)propan-1-amina (0,064 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 547.

Ejemplo 126. 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-etil)piperacin-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-(piperacin-1-il)etanol (0,049 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 506.

Ejemplo 127. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-(piperacin-1-il)acetamida, HCl (0,067 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 519.

Ejemplo 128. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N-metil-2-(piperacin-1-il)acetamida, HCl (0,073 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 533.

Ejemplo 129. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)acetamida (0,064 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 547.

Ejemplo 130. N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-3-(piperacin-1-il)propan-1-amina (64,2 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 535.

Ejemplo 131. 2-amino-1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-amino-1-(piperacin-1-il)etanona, 2HCl (0,081 g, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 507.

Ejemplo 132. 1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-2-hidroxietanona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-hidroxi-1-(piperacin-1-il)etanona (54,1 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺= 508.

Ejemplo 133. 5-(2-(4-(2-aminoacetil)piperacin-1-il)-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-amino-1-(piperacina-1-il)etanona, 2HCl (81 mg, 0,375 mmol) y base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 134. 5-(4-((3-clorobencil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-((3-clorobencil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 100, 30,8 mg, 0,075 mmol) y 2-metil-1-(piperacina-1-il)propan-2-ol, 2HCl (52,0 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,41-7,28 (m, 2H), 6,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,68-2,78 (m, 10H), 3,51 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 135. 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 113, 30,9 mg, 0,075 mmol) y 2-metil-1-(piperacina-1-il)propan-2-ol, 2HCl (52,0 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06-7,93 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,66-2,85 (m, 10H), 3,51 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 136. 1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 30,0 mg, 0,075 mmol) y 2-metil-1-(piperacina-1-il)propan-2-ol, 2HCl (52,0 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,70 — 2,82 (m, 10H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 522.

Ejemplo 137. 1-(4-(4-(3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 0,03 g, 0,075 mmol) y 2-metil-1-(piperacina-1-il)propan-2-ol, 2HCl (0,052 g, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41-7,22 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,79 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,67-2,76 (m, 10H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 138. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (39,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,05 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). (OH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 139. 1-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (39,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). (OH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 140. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (41,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,33 (s, 2H), 8,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 141. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), N-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (39,8 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,63 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 503.

Ejemplo 142. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (37,7 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,06 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 489.

Ejemplo 143. 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 113, 30,9 mg, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (35,7 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 5,05 (br s, 3H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 488.

Ejemplo 144. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 46,2 mg, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (35,7 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,05 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (OH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 476.

Ejemplo 145. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 113, 30,9 mg, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (37,7 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,53 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 501.

Ejemplo 146. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 113, 30,9 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (41,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 - 8,50 (m, 2H), 8,33 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 529.

Ejemplo 147. 2-(4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 113, 30,9 mg, 0,075 mmol), N-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (39,8 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 30,2 Hz, 2H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,62 (dd, J = 4,5, 2,8 Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 515.

Ejemplo 148. 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 113, 30,9 mg, 0,075 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (39,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,09 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 149. 5-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-2-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (ejemplo 113, 30,9 mg, 0,075 mmol), 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (39,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,53 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplos 150-151. 2-(4-(4-(4-clorofenil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA (ejemplo 150) y 6-bromo-2-cloro-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina (ejemplo 151)

ETAPA 1: 6-bromo-2-cloro-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina

A una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (1,112 g, 4 mmol) y 4-cloroanilina (0,765 g, 6,0 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió tert-butoxido de potasio (5,0 ml, 5,0 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (50 ml/50 ml). la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se trituró con CH₂Cl₂ al 10%/hexano y después se secó para dar 1,25 g de producto crudo que se usó sin purificación adicional. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20%/hexano como el eluyente para dar 100 mg adicionales de producto crudo. Total, se obtuvieron ~ 1,35 g de 6-bromo-2-cloro-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina cruda (1,35 g, 2,93 mmol, rendimiento del 73,2%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 369.

ETAPA 2: 6-bromo-2-cloro-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina (ejemplo 151)

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-2-cloro-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina (738 mg, 2 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (491 mg, 2,2 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (163 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (912 mg, 6,6 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (7 ml) y agua (3,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El producto se trituró con EtOAc al 70%/hexano y se secó para dar 280 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-20%/CH₂Cl₂ como la elución para dar 165 mg adicionales de producto crudo. En total se

obtuvieron 445 mg de 2-cloro-N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (1,16 mmol, rendimiento del 57,8%). Se purificaron 20 mg para dar la sal TFA para cribado. MS (M+H)⁺ = 386.

ETAPA 3: 2-(4-(4-((4-clorofenil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (48,2 mg, 0,1 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (47,6 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,33 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 4,26 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). (OH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 461.

Ejemplo 152. N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 61,6 mg, 0,1 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperacina (49,3 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,19 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 529.

Ejemplo 153. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 4-(metilsulfonil)piperacina (49,0 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,65 (br s, 1H), 3,46 (br s, 2H), 3,19 (br s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,59 (br s, 2H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 527.

Ejemplo 154. N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 61,6 mg, 0,1 mmol) y 4-(metilsulfonil)piperidina (49,0 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,83 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,58 (s, 2H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 528.

Ejemplo 155. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacina-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperacina (49,3 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,19 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 528.

Ejemplo 156. 1-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 4-metilpiperidina-4-carbonitrilo, HCl (48,2 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91-7,77 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,34 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 487.

Ejemplo 157. 1-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 61,6 mg, 0,1 mmol) y 4-metilpiperidina-4-carbonitrilo, HCl (48,2 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,84 (d, J

= 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,34 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 488.

Ejemplo 158. N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

ETAPA 1. 6-bromo-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina

Se preparó 6-bromo-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina a partir de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina y (3-clorofenil)metanamina según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, etapa 1.

ETAPA 2. N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina (50,2 mg, 0,15 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (66,9 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (124 mg, 0,90 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 151. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ME (M+H)⁺ = 351.

Ejemplo 159. 5-(4-((4-clorofenil)amino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-(4-clorofenil)quinazolin-4-amina (ejemplo 158, etapa 1, 50,2 mg, 0,15 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (35,3 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (124 mg, 0,90 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 151. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,80-8,71 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 9,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,57-7,48 (m, 2H), 6,60 (dd, $J = 9,4, 0,5$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 363.

Ejemplo 160. N-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 94 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (186 mg, 0,40 mmol) y 2-(4-clorofenil)etanamina (62,2 mg, 0,40 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,94 - 2,88 (m, 10H), 2,81 (s, 6H), 2,72 - 2,53 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (incluyendo dos sales NH); MS (M+H)⁺ = 535.

Ejemplo 161. 2-(4-(4-(3-bencilacetidin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 94 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (186 mg, 0,40 mmol) y 3-bencilacetidina, HCl (73,5 mg, 0,40 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89-11,51 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,32-7,17 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,13 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,05-2,52 (m, 4H), 2,80 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,71 (q, $J = 4,0$ Hz, 4H). (incluyendo dos sales NH); MS (M+H)⁺ = 526.

Ejemplo 162. N-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 151, 72,2 mg, 0,15 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina, 2HCl (173 mg, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97-7,55 (m, 4H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,93-2,51 (m, 12H), 2,79 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 163. ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico, TFA

ETAPA 1: 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)quinazolina-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 6-bromo-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (0,891 g, 3 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (2,10 g, 4,50 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadió Et₃N (1,254 ml, 9,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se añadió (3-clorofenil)metanamina (0,85 g, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 5 h. La mezcla se echó en hexano/H₂O (10 ml/10 ml). El sólido se filtró y trituró con EtOAc al 3%/hexano y después se secó para dar 6-bromo-4-((3-

clorobencil)amino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 2,85 mmol, rendimiento del 95%). El material se usó sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 421.

ETAPA 2: 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxilato de etilo

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1,69 g, 4 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1,34 g, 6,0 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,33 g, 0,40 mmol) y K₂CO₃ (2,49 g, 18,06 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (16 ml) y agua (8 ml) y se agitó a 85°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 50-75-90%/hexano como el eluyente para dar 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1,7 g, 3,89 mmol, rendimiento del 97%). MS (M+H)⁺ = 437.

ETAPA 3: ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico

A una solución de 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1,7 g, 3,89 mmol) en THF (11 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 M (ac) (11,7 ml, 11,7 mmol, 3 equiv). La mezcla se agitó después a 50°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 1 N (ac) hasta que el pH de la fase acuosa fue ~ 4. El producto se volvió una goma pegajosa en la superficie del matraz y el producto se separó cuidadosamente del solvente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo junto con la goma pegajosa se secó al vacío durante 1 h. Al producto crudo se añadió CH₂Cl₂ (20 ml), la mezcla se sonicó, y después se añadió hexano (40 ml). El sólido se filtró y trituró con CH₂Cl₂ al 2%/hexano (3 ml x 3), y después se secó para dar ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (1,11 g, 2,72 mmol, rendimiento del 69,8%). El material se purificó para dar la sal TFA para cribado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 3H), 4,90 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (OH de ácido no mostrado); MS (M+H)⁺ = 409.

Ejemplo 164. 2-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA

ETAPA 1: 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

Se preparó 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina a partir de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina y 1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-amina según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1.

ETAPA 2. 2-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (63,8 mg, 0,15 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (71,4 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (124 mg, 0,90 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,26 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,44 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 501.

Ejemplo 165. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)metanona, 2TFA

A una mezcla de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 136 mg, 0,15 mmol, pureza aprox. 45%), HATU (114 mg, 0,30 mmol) se añadió una solución de N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina (47,2 mg, 0,30 mmol) en DMF (1 ml) y después se añadió base de Hunig (0,105 ml, 0,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un filtro y se purificó para dar 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)metanona, 2TFA (15,8 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 13,75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 4,78 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,70 - 2,51 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 548.

Ejemplo 166. ácido 2-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético, TFA

En un matraz de 2 cuellos se colocó 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 80 mg, 0,2 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (112 mg, 0,40 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (32,7 mg, 0,04 mmol) y K₂CO₃ (166 mg, 1,20 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 95°C

(precalentado) durante 1 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se disolvió en THF/MeOH (1 ml/0,3 ml) y después se añadió NaOH 1 N (ac) (1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó a pH ~4-5 y después el solvente se eliminó soplando aire para dar el producto crudo. El producto se disolvió en MeOH y se filtró a través de resina PL-tiol MP y se eluyó con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en DMF, se filtró y purificó para dar ácido 2-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético, TFA (27,2 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 22,6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,32-13,25 (m, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (br s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,03-4,96 (m, 2H), 2,46 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 489.

Ejemplo 167. N4-(3-clorobencil)-N2-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y (4-clorofenil)metanamina (42,5 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38-7,03 (m, 8H), 4,89 - 4,70 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 505.

Ejemplo 168. N-(4-clorobencil)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 136 mg, 0,15 mmol), (4-clorofenil)metanamina (42,5 mg, 0,30 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol) y base de Hunig (0,105 ml, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 7H), 5,09 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 169. N-(3-clorobencil)-2-(4-clorofenoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

En un tubo de microondas se colocó 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 0,04 g, 0,1 mmol), 4-clorofenol (0,026 g, 0,20 mmol) y K₂CO₃ (0,028 g, 0,20 mmol). Después, se añadió DMF (1 ml) y el tubo se selló y calentó a 160°C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de un filtro y se purificó para dar N-(3-clorobencil)-2-(4-clorofenoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,13 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 1,8 Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 170. N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 164, etapa 1, 0,064 g, 0,15 mmol) y N,N-dimetil-2-piperacina-1-il)etanamina, 2HCl (0,173 g, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 3,64 (d, J = 73,6 Hz, 8H), 3,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (s, 2H), 1,40 (s, 2H). (incluyendo dos sales NH); MS (M+H)⁺ = 546.

Ejemplo 171. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 136 mg, 0,15 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), piridin-4-ilmetanamina (16,22 mg, 0,15 mmol), y base de Hunig (0,105 ml, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 — 7,29 (m, 2H), 5,11 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 172. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 136 mg, 0,15 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (17,13 mg, 0,15 mmol), y base de Hunig (0,105 ml, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05-7,88 (m, 2H), 7,51 (s,

1H), 7,44-7,26 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,76 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 505.

Ejemplo 173. (S)-2-((2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)amino)-2-feniletanol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 94 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (186 mg, 0,40 mmol) y (S)-2-aminofeniletanol (54,9 mg, 0,40 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,37 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,94-3,67 (m, 6H), 3,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,71-2,49 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 174. 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpirrolidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 94 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (186 mg, 0,40 mmol) y 2-fenilpirrolidina (59,8 mg, 0,40 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45-7,07 (m, 5H), 5,41 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,68-1,50 (m, 17H). (incluyendo dos sales NH); MS (M+H)⁺ = 526.

Ejemplo 175. 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 94 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (186 mg, 0,40 mmol) y 2-fenilpiperidina (64,5 mg, 0,40 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 540.

Ejemplo 176. 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 94 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (186 mg, 0,40 mmol) y 3-fenilmorfolina (65,3 mg, 0,40 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 542.

Ejemplo 177. N-((1H-imidazol-2-il)metil)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 136 mg, 0,15 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (1H-imidazol-2-il)metanamina, 2HCl (25,5 mg, 0,15 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,38 (dt, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,30 (dt, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,78 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (un NH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 488.

Ejemplo 178. N2-((1H-imidazol-2-il)metil)-N4-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2,4-diamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y (1H-imidazol-2-il)metanamina, 2HCl (51,0 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36-7,21 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,71 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). (un NH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 460.

Ejemplo 179. 2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilacetidin-1-il)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-ol, 2HCl (ejemplo 68, 94 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (186 mg, 0,40 mmol) y 2-fenilacetidina (0,053 g, 0,40 mmol) durante la noche según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 71. MS (M+H)⁺ = 512.

Ejemplo 180. N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacin-1-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 164, etapa 1, 63,8 mg, 0,15 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperacina, 2HCl (178 mg, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 3H), 3,86 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,13 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,51 (s, 2H), 1,38 (s, 2H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 553.

Ejemplo 181. 2-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 164, etapa 1, 42,5 mg, 0,1 mmol), N-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (53,0 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,62 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,45 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 528.

Ejemplo 182. 1-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 164, etapa 1, 42,5 mg, 0,1 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (53,2 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 529.

Ejemplo 183. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol, pureza aprox. 45%), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (22,23 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,38 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 5,01 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 502.

Ejemplo 184. 1-(4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 1-(piperacin-1-il)etanona, 2HCl (101 mg, 0,50 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,43-7,26 (m, 3H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 491.

Ejemplo 185. 1-(4-(4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 164, etapa 1, 42,5 mg, 0,1 mmol) y 1-(piperacin-1-il)etanona, 2HCl (101 mg, 0,50 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42-7,14 (m, 4H), 3,78 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,38 (s, 2H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 186. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina (22,23 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43-7,27 (m, 4H), 5,19-5,08 (m, 2H), 4,35 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 502.

Ejemplo 187. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (4-metilpiridin-3-il)metanamina (24,43 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 5,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 188. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (4-cloropiridin-2-il)metanamina (28,5 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 5,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 189. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y piridin-3-ilmetanamina (21,63 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,70 - 8,60 (m, 1H), 8,58-8,49 (m, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 5,11 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 190. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (25,03 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43-7,31 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 5,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 191. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (5-cloropiridin-3-il)metanamina (28,5 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 5,15 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 192. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (5-fluoropiridin-3-il)metanamina (25,2 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz,

1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 6,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 5,16 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 193. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (5-metilpiridin-3-il)metanamina (24,43 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 6,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 5,12 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 194. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 91 mg, 0,1 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol), y (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (27,8 mg, 0,20 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,55 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,43 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 4,87 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,20 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 530.

Ejemplo 195. 1-4-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)etanona, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 66,7 mg, 0,1 mmol) y 1-(piperacin-1-il)etanona, 2HCl (101 mg, 0,50 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 196. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (2-metiltiazol-4-il)metanamina (19,23 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (q, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,63-4,53 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 197. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (6-metilpiridin-3-il)metanamina (18,33 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43-7,27 (m, 3H), 5,10 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,61 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 198. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1-metilacetidin-3-amina (12,92 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 9,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,43-7,27 (m, 3H), 4,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,91-4,68 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 477.

Ejemplo 199. N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (21,33 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 3H), 5,10 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,83 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,67 (td, J = 11,9, 10,4, 3,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,87-1,45 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 200. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (1-metilacetidin-3-il)metanamina (15,02 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (br s, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,34 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,25 (m, 3H), 5,03 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,18 (ddd, J = 11,2, 8,7, 6,3 Hz, 1H), 4,09 (dt, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 3,92 (td, J = 11,2, 10,1, 5,0 Hz, 1H), 3,78 (ddd, J = 11,0, 8,8, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,12-2,92 (m, 1H), 2,81 (d, J = 5,2 Hz, 1,5H), 2,72 (d, J = 5,1 Hz, 1,5H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 491.

Ejemplo 201. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (26,7 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,59 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,90-2,83 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,93-1,67 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 569.

Ejemplo 202. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (2-cloropiridin-4-il)metanamina (21,39 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 5,12 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 203. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (6-cloropiridin-3-il)metanamina (21,39 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,43-7,27 (m, 3H), 5,08 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 204. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de 4-aminotetrahidro-2H-tioplanano (22,38 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 5,18-4,96 (m, 2H), 4,32-4,18 (m, 1H), 3,39 (td, J = 13,6, 3,5 Hz, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 5H), 2,08 (d, J = 12,5 Hz, 2H); MS (M+H)⁺ = 540.

Ejemplo 205. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), HATU (86 mg, 0,225 mmol) y (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina

(18,78 mg, 0,15 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,14 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 206. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

ETAPA 1. ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico

Se preparó el ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico a partir de 6-bromo-4-hidoxiquinazolina-2-carboxilato de etilo y (5-cloropiridin-3-il)metanamina según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 163.

ETAPA 2. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2 TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (30,7 mg, 0,075 mmol), (2-cloropiridin-4-il)metanamina (21,39 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,34 (dt, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 535.

Ejemplo 207. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(piridin-4-ilmetil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), piridin-4-ilmetanamina (16,22 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72-8,67 (m, 2H), 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 500.

Ejemplo 208. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((3-cloropiridin-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (3-cloropiridin-4-il)metanamina, 2HCl (32,3 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 3H), 5,14 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 209. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (17,13 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 4,98 y 4,94 (dos conjuntos de d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,07-3,53 (m, 1H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,22-3,02 (m, 2H), 2,83 y 2,77 (dos conjuntos de d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15-1,77 (m, 4H). (2 rotámeros e incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo 210. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA

A una suspensión de N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina, HCl (ejemplo 31, 48,2 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió Et₃N (0,139 ml, 1,0 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (34,4 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O/Na₂CO₃ (ac) (10 ml/5 ml/5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y purificó para dar N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina, 2TFA (9,3 mg, 0,012 mmol, rendimiento de 12,4%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 4,90 (d, J = 4,4 Hz, 2H),

4,05-3,96 (m, 2H), 3,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (NH es muy ancho a aprox. 9,80 ppm); MS (M+H)⁺ = 524.

Ejemplo 211. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), N,1-dimetilpiperidin-4-amina (19,23 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 212. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-metiltiazol-5-il)metilquinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (2-metiltiazol-5-il)metanamina (19,23 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45-7,28 (m, 3H), 5,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,66 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 213. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)metilquinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (5-metiltiazol-2-il)metanamina (19,23 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,45-7,27 (m, 4H), 5,14 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,73 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 214. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-metiltiazol-2-il)metilquinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (4-metiltiazol-2-il)metanamina (19,23 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (q, $J = 1,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,17 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 215. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-fluoropiridin-4-il)metilquinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (3-fluoropiridin-4-il)metanamina (18,92 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 4H), 5,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,65 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 216. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)metilquinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (5-metiloxazol-2-il)metanamina (16,82 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,39-7,22 (m, 2H), 6,76 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 503.

Ejemplo 217. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-metilpiridin-4-il)metilquinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (3-metilpiridin-4-il)metanamina (18,33 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85

1H), 9,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,41 (dt, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 5,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,66 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 218. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-metilpiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 2-metilpiridin-4-amina (16,22 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (s, 1H), 9,32 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 6,8, 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (dt, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 219. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 6-metilpiridin-3-amina (16,22 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,42 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 7,9, 2,1, 1,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 220. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 4-metilpiridin-3-amina (16,22 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (dt, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 221. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 5-fluoropiridin-3-amina (16,82 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,65 (dd, $J = 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 7,9, 2,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 503.

Ejemplo 222. 4-((3-clorobencil)amino)-N-(6-cloropiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 6-cloropiridin-3-amina (19,28 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,94-8,76 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,42 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (ddd, $J = 7,9, 2,1, 1,3$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 520.

Ejemplo 223. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(3-fluoropiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 3-fluoropiridin-4-amina (16,82 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. MS (M+H)⁺ = 503.

Ejemplo 224. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2,6-dimetilpiridin-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 0,031 mg, 0,075 mmol), 2,6-dimetilpiridin-4-amina (0,018 g, 0,15 mmol) y HATU (0,086 g, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 9,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 2H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 4,95 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 225. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (14,57 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 488.

Ejemplo 226. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (15,17 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,88 (dt, J = 11,6, 3,4 Hz, 2H), 3,40 (ddd, J = 14,1, 8,1, 4,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73 (td, J = 10,5, 9,3, 3,8 Hz, 4H); MS (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 227. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

ETAPA 1: 6-bromo-4-cloro-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida

A una mezcla de ácido 6-bromo-4-cloroquinolina-2-carboxílico (573 mg, 2 mmol) y HATU (1141 mg, 3,0 mmol) se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (343 mg, 3,0 mmol) en DMF (6 ml) y después se añadió base de Hunig (0,524 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se dejó caer en H₂O (150 ml) agitada. El sólido resultante se lavó con H₂O (2 x 5 ml) y después se secó para dar 6-bromo-4-cloro-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida (587 mg, 1,534 mmol, rendimiento del 77%). MS (M+H)⁺ = 383.

ETAPA 2: 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida

A una solución de 6-bromo-4-cloro-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida (153 mg, 0,4 mmol) en DMF (1 ml) se añadió (3-clorofenil)metanamina (283 mg, 2,0 mmol). El tubo se selló y calentó a 165°C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (50 ml/50 ml). La fase acuosa se lavó con H₂O (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 10-40%/EtOAc como el eluyente para dar 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida (pureza ~50%). El material se usó sin purificación adicional.

ETAPA 3: 4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida (146 mg, 0,15 mmol, pureza ~50%), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2(1H)-ona (70,5 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (124 mg, 0,90 mmol). El aire se eliminó y volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 85°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y se eluyó con MeOH. El filtrado se concentró, redisolvió en DMF, se filtró y después purificó para dar 4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA (26,7 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 23,92%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19-8,00 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,08-3,94 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,10 (q, J = 11,2 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,08-1,75 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 228. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

ETAPA 1: 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)quinolina-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (846 mg, 3 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (2098 mg, 4,50 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió Et₃N (1,254 ml, 9,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se añadió (3-clorofenil)metanamina (850 mg, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se calentó después a 60-65°C durante la noche. Después la reacción se calentó a 95-100°C durante otras 24 h. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (50 ml/50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-70%/hexano como el eluyente para dar producto. El producto se trituró con EtOAc al 5%/hexano y se secó para dar 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)quinolina-2-carboxilato de metilo (571 mg, 1,408 mmol, rendimiento del 46,9%). (M+H)⁺ = 406.

ETAPA 2: 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxilato de metilo

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-4-((3-clorobencil)amino)quinolina-2-carboxilato de metilo (0,487 g, 1,2 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (0,402 g, 1,80 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,098 g, 0,12 mmol) y K₂CO₃ (0,746 g, 5,40 mmol). El aire se eliminó y el matraz se volvió a llenar con N₂ (dos veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) y se agitó a 80°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y se eluyó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxilato de metilo crudo. El material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. (M+H)⁺ = 422.

ETAPA 3: ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico

A una suspensión de 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxilato de metilo (506 mg, 1,2 mmol) (crudo de la etapa 2) en THF (5 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (ac) (4,8 ml, 4,8 mmol, 4 equiv). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaOH 1 N (ac) lentamente hasta que el pH de la fase acuosa fue ~3. Después se añadió hexano (30 ml) lentamente. El solvente se eliminó y el producto se secó al vacío durante 1 h. El sólido se agitó en EtOAc al 5%/hexano durante 30 min y se filtró. El producto se secó para dar ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (470 mg, 1,152 mmol, rendimiento del 96%) como un sólido amarillo-marrón. (M+H)⁺ = 408.

ETAPA 4: 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (30,6 mg, 0,075 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (17,13 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,07-1,76 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 504.

Ejemplo 229. 4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (7,59 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,04 (quint, J = 7,7 Hz, 1H), 3,89 (dt, J = 11,5, 3,4 Hz, 2H), 3,41 (ddd, J = 11,6, 7,6, 5,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,77-1,71 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 493.

Ejemplo 230. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (ejemplo 228, etapa 3, 30,6 mg, 0,075 mmol), (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (18,78 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 228. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90-9,20 (br s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 7,37 (tt, J = 5,2, 3,1 Hz, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 515.

Ejemplo 231. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (ejemplo 228, etapa 3, 30,6 mg, 0,075 mmol), (1-metilacetidin-3-il)metanamina (7,51 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 228. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,18 (ddd, J = 10,9, 8,5, 6,2 Hz, 1H), 4,06 (dt, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 3,92 (td, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,78 (dt, J = 11,0, 8,6 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,10-2,91 (m, 1H), 2,80 y 2,75 (dos conjuntos de d, J = 5,2 Hz, 3H, debido a la conformación de acetidina), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 490.

Ejemplo 232. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (16,67 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04-7,91 (m, 3H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 503.

Ejemplo 233. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), (1-metilacetidin-3-il)metanamina (7,51 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,66 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 8,09-7,85 (m, 3H), 5,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,19 (ddd, J = 11,1, 8,6, 6,2 Hz, 1H), 4,10 (dt, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 3,94 (td, J = 11,3, 10,2, 5,0 Hz, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,13-2,95 (m, 1H), 2,82 y 2,74 (2 conjuntos de d, J = 5,1 Hz, 3H, debido a la conformación de acetidina), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) (no se describió un pequeño conjunto de rotámeros); MS (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 234. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (ejemplo 228, etapa 3, 30,6 mg, 0,075 mmol), 1-metilacetidin-3-amina (6,46 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 228. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 2H), 8,39-8,31 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 4,81 (tt, J = 16,4, 8,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,42 (dq, J = 16,1, 8,3, 7,5 Hz, 2H), 4,23-4,10 (m, 2H), 2,89 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 476.

Ejemplo 235. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (ejemplo 228, etapa 3, 30,6 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de 4-aminotetrahidro-2H-tiopirano (11,19 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 228. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00-9,50 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 7,33 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,37 (dt, J = 14,5, 8,2 Hz, 2H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (td, J = 8,5, 3,1 Hz, 4H); MS (M+H)⁺ = 539.

Ejemplo 236. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (ejemplo 228, etapa 3, 30,6 mg, 0,075 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (7,59 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 228. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00-9,46 (br s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 7,15 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 4,03 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,40 (td, J = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 491.

Ejemplo 237. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1-metilacetidin-3-amina (6,46 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9,62 (s, 1H), 9,40 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (q, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (q, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99-7,87 (m, 2H), 4,97 (dd, J = 12,1, 5,6 Hz, 2H), 4,78 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 2H), 2,91 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 478.

Ejemplo 238. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (18,78 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,20 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 239. 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de 4-aminotetrahydro-2H-tiopian (11,19 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,39 (td, J = 13,7, 3,6 Hz, 2H), 3,17-2,99 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 541.

Ejemplo 240. 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

ETAPA 1. ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico

Se preparó el ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico a partir de 6-bromo-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo y 1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-amina según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 163.

ETAPA 2. 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (32,6 mg, 0,075 mmol), (1-metilacetidin-3-il)metanamina (7,51 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 9,45 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,56-8,44 (m, 1H), 8,36 (dd, J = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,6, 4,3, 1,9 Hz, 2H), 7,43 (dt, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 7,22 (dq, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,14 (ddc, J = 11,1, 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 3,89 (td, J = 11,2, 10,1, 5,0 Hz, 1H), 3,75-3,40 (m, 3H), 3,05-2,88 (m, 1H), 2,81 y 2,70 (2 conjunto de d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,58-1,33 (m, 4H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 241. 1,1-dióxido de 4-4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)tiomorfolina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 20,01 mg, 0,05 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina, 2HCl (52,0 mg, 0,25 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,18 (s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 242. 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 240, etapa 1, 32,6 mg, 0,075 mmol), 1-metilacetidin-3-amina (6,46 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,58 y 9,51 (2 conjuntos de br s, 1H), 9,32 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,13 (dd, J = 19,8, 7,2 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,45 (dt, J = 4,4, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (ddt, J = 6,9, 3,9, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 7,8, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 4,75 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42-4,40 (m, 2H), 4,21-4,08 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,48-1,32 (m, 4H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 503.

Ejemplo 243. 1,1-dióxido de 4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)tiomorfolina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina, 2HCl (104 mg, 0,500 mmol) con irradiación de microondas según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (d, J = 29,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,21 (br s, 4H), 3,18 (s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 498.

Ejemplo 244. 4-(4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 39,9 mg, 0,1 mmol) y N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida, 2HCl (115 mg, 0,50 mmol) con irradiación de microondas según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 520.

Ejemplo 245. 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 240, etapa 1, 32,6 mg, 0,075 mmol), (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (18,78 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,19 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 4,24 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,53-1,36 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 542.

Ejemplo 246. 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 240, etapa 1, 32,6 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de 4-aminotetrahydro-2H-tiopirano (11,19 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12-1,88 (m, 4H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,40 (d, J = 5,7 Hz, 2H); MS (M+H)⁺ = 566.

Ejemplo 247. 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 240, etapa 1, 32,6 mg, 0,075 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (7,59 mg, 0,075 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,36 (dt, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 5,9, 2,9, 2,0 Hz, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,74 (dt, J = 11,7, 3,9 Hz, 2H), 3,47-3,31 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 2H), 1,53 (q, J = 5,0, 4,3 Hz, 2H), 1,45-1,15 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 248. 4-(4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 112, 20,01 mg, 0,05 mmol) y N,N-dimetilpiperacina-1-carboxamida, 2HCl (57,5 mg, 0,25 mmol) con irradiación de microondas según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,33-3,19 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). (incluyendo 1 sal NH); MS (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 249. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2-metilpiridin-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (2-metilpiridin-4-il)metanamina (18,33 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 2H), 8,63 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,23 (m, 3H), 5,09 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 250. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (trans)-4-aminociclohexanol (17,28 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45-7,25 (m, 3H), 5,14 - 4,96 (m, 2H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,41 (td, J = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,60 - 1,39 (m, 2H), 1,39 1,13 (m, 2H). (OH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo 251. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina (16,67 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 4,99 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 502.

Ejemplo 252. 4-((3-clorobencil)amino)-N-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 4,4-difluorociclohexanamina (20,27 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,28 (m, 3H), 5,07 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H); MS (M+H)⁺ = 526.

Ejemplo 253. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-3-hidroxiciclobutil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (trans)-3-aminociclobutanol (13,07 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,44-7,30 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,52 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,37-4,23 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 478.

Ejemplo 254. ácido 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico, 2TFA

ETAPA 1. 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo

Se preparó 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo a partir de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina y piperidina-4-carboxilato de metilo según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1.

ETAPA 2. ácido 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico, 2TFA

A una mezcla de 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo (40,1 mg, 0,1 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina, 2HCl (115 mg, 0,50 mmol) se añadió MeOH (2 ml) y base de Hunig (0,087 ml, 0,50 mmol). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 3 h. El solvente se eliminó soplando aire hasta que permanecieron ~0,5 ml. Después, se añadieron THF (1 ml) y NaOH 1 N (ac) (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaOH 1 N (ac) gota a gota hasta que el pH de la fase acuosa fue ~7. El solvente se eliminó soplando aire. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro, y después se purificó para dar ácido 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico, 2TFA (19,4 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 26,4%). MS (M+H)⁺ = 508.

Ejemplo 255. ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico, 2TFA

- 5 En un matraz de 2 cuellos se colocó 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo (ejemplo 254, etapa 1, 40,1 mg, 0,01 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (47,6 mg g, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 µmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 95°C (precalentado) durante 1,5 h. La fase orgánica se separó y filtró a través de una resina PL-Tiol
- 10 MP con Na₂SO₄, y después se eluyó con EtOAc y MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en THF/MeOH (1 ml/0,5 ml) y se añadió NaOH 1 N (ac) (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaOH 1 N (ac) gota a gota hasta que el pH de la fase acuosa fue ~7. El solvente se eliminó soplando aire. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro, y después se purificó para dar ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico, 2TFA (2,2 mg, 3,19 µmol, rendimiento del 3,19%). MS (M+H)⁺ = 463.

Ejemplo 256. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((3,3-difluorociclobutil)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (3,3-difluorociclobutil)metanamina, HCl (23,64 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,42 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 5,13 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,50-2,34 (m, 4H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 512.

Ejemplo 257. 4-((3-clorobencil)amino)-N-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (18,78 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20-7,90 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,41-7,26 (m, 3H), 5,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). (se describieron dos rotámeros e isómero principal, NH de pirazol no se muestra); MS (M+H)⁺ = 516.

Ejemplo 258. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((4-metiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida

- 40 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (4-metiltiazol-5-il)metanamina (19,23 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 6,5, 2,6, 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 5,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 259. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

- 50 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanamina (18,92 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43-7,27 (m, 3H), 5,12 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 260. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)quinazolina-2-carboxamida, 2TFA

- 60 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), (2,4-dimetiltiazol-5-il)metanamina (21,33 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 6,2, 3,0, 1,6 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 5,13 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 533.

Ejemplo 261. ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílicoETAPA 1. 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo

- 5 Se preparó 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo a partir de 6-bromo-4-cloroquinazolina y piperidina-4-carboxilato de metilo según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1.

ETAPA 2. ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico

- 10 A una solución de 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo (105 mg, 0,287 mmol) en THF (3 ml)/MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (ac) (1,5 ml, 1,5 mmol, aprox. 5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaOH 1 N (ac) lentamente hasta que el pH de la fase acuosa fue ~6-7. Se añadió hexano (20 ml). El sólido se filtró, se lavó con H₂O (2 x 3 ml) y hexano (2 x 3 ml), y después se secó. El sólido se secó adicionalmente a 60°C al vacío cubierto durante la noche para dar ácido 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)piperidina-4-carboxílico (87 mg, 0,247 mmol, rendimiento del 86%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95-7,73 (m, 3H), 4,18 (dt, J = 13,4, 3,8 Hz, 2H), 3,37-3,21 (m, 2H), 2,60 (tt, J = 10,7, 4,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (dd, J = 13,1, 3,7 Hz, 2H), 1,77 (qd, J = 10,9, 5,6 Hz, 2H); MS (M+H)⁺ = 353.

Ejemplo 262. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-olETAPA 1. (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina

- 25 A una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (4169 mg, 15 mmol) y (S)-3-fenilmorfolina (2571 mg, 15,75 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (2277 mg, 22,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (60 ml/60 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 30-70%/hexano como el eluyente para dar (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (5611 mg, 13,86 mmol, rendimiento del 92%). MS (M+H)⁺ = 405.

ETAPA 2. (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina

- 35 En un matraz de 2 cuellos se colocó (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (2428 mg, 6 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1472 mg, 6,60 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (490 mg, 0,60 mmol) y carbonato de potasio (2736 mg, 19,80 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml)/agua (10 ml) y se calentó a 75-80°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-70%/hexano como el eluyente para dar (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (2414 mg, 4,88 mmol, rendimiento del 81%). (pureza ~85% con ~15% de producto di-acoplado (MW: 481)). El material se usó sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 421.

ETAPA 3. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

- 45 En un matraz de 2 cuellos se colocó (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (210 mg, 0,5 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (200 mg, 0,75 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40,8 mg, 0,05 mmol) y carbonato de potasio (311 mg, 2,25 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (4,5 ml)/agua (1,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y después se eluyó con MeOH. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 40-100%/hexano como el eluyente para dar (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (201 mg, 0,383 mmol, rendimiento del 77%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,4, 7,0 Hz, 2H), 7,23-7,15 (m, 1H), 5,33 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,14-3,64 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,08 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 525. Una porción del producto crudo se purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 3H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,47-7,24 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,00-3,23 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo 263. (R)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFAETAPA 1. (R)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina

Se preparó (R)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina a partir de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina y (R)-3-fenilmorfolina según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262, etapas 1-2.

ETAPA 2. (R)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (42,1 mg, 0,01 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (53,2 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,45-7,24 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,05-3,26 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,09 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 525.

Ejemplo 264. 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, 2TFA

ETAPA 1. 4-(6-bromoquinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina

A una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinazolina (365 mg, 1,5 mmol) en THF (6 ml) se añadió 3-fenilmorfolina (318 mg, 1,95 mmol) y después Et₃N (0,418 ml, 3,0 mmol) a 70°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (40 ml/40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 30-70%/hexano como el eluyente para dar 4-(6-bromoquinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (230 mg, 0,621 mmol, rendimiento del 41,4%). MS (M+H)⁺ = 525.

ETAPA 2. 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, 2TFA

En un matraz de 2 cuellos se colocó 4-(6-bromoquinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (37,0 mg, 0,1 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (44,6 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 85°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-Tiol MP con Na₂SO₄ y se eluyó con MeOH. El filtrado se concentró, redisolvió en DMF, filtró y después purificó por HPLC semipreparativa para dar 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, 2TFA (14,6 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 23,76%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 387.

Ejemplo 265. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

A una mezcla de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (ejemplo 262, etapa 2, 63,1 mg, 0,15 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)etanamina (118 mg, 0,75 mmol) se añadió DMF (1 ml). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro, y se purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA (37,8 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 32,7%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76-7,69 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,19 (m, 3H), 5,55 (br s, 1H), 4,62-2,51 (m, 18H), 2,80 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 542.

Ejemplo 266. (R)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacin-1-il)-N,N-dimetiletanamina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (ejemplo 263, etapa 1, 63,1 mg, 0,15 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)etanamina (118 mg, 0,75 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76-7,69 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41-7,23 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 4,40-2,51 (m, 18H), 2,80 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 542.

Ejemplo 267. 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, 2TFA

ETAPA 1. 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida

Se preparó 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida a partir de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina y N-metilpiperidina-4-carboxamida según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1.

ETAPA 2. 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida (80 mg, 0,1 mmol, pureza ~50%) y N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)etanamina (79 mg, 0,50 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 4,61-2,58 (m, 17H), 2,80 (d, J = 2,2 Hz, 6H), 2,55 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,92-1,63 (m, 4H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 268. (R)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacina-1-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 263, etapa 1, 42,1 mg, 0,01 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperacina (82 mg, 0,50 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77-7,69 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45-7,22 (m, 3H), 5,58 (s, 1H), 4,38-2,99 (m, 14H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 549.

Ejemplo 269. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)piperacina-1-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, 2TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 42,1 mg, 0,01 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperacina (82 mg, 0,50 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84-7,77 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,55-2,99 (m, 14H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 549.

Ejemplo 270. 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, 2TFA**ETAPA 1. 1-(6-bromoquinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida**

Se preparó 1-(6-bromoquinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida a partir de 6-bromo-4-dicloroquinazolina y N-metilpiperidina-4-carboxamida según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, etapa 1.

ETAPA 2. 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, 2TFA

En un matraz de 2 cuellos se colocó 1-(6-bromoquinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida (69,8 mg, 0,2 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (89 mg, 0,40 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,33 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (166 mg, 1,20 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (2-3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 85°C (precalentado) durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-TiOL MP con Na₂SO₄ y se eluyó con MeOH. El filtrado se concentró, redisolvió en DMF, filtró y después purificó para dar 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, 2TFA (54,7 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 46,1%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,56 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,97-1,70 (m, 4H); (M+H)⁺ = 366.

Ejemplo 271. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)quinazolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 30,7 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de 3-aminotietano (18,17 mg, 0,15 mmol) y HATU (86 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 9,3, 3,0 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,65 (dt, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 512.

Ejemplo 272. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 63,1 mg, 0,15 mmol), N-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (80 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,03 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,38 (t, J = 4,4 Hz,

1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (dd, $J = 12,0$, 5,2 Hz, 1H), 4,02-3,79 (m, 4H), 3,71 (dd, $J = 11,3$, 6,4 Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 524.

Ejemplo 273. 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidrox ciclohexil)-4-((S)-3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

ETAPA 1: (S)-6-bromo-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (891 mg, 3 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (2098 mg, 4,50 mmol) se añadió 1,4-dioxano (12 ml) y después trietilamina (1366 mg, 13,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h y se añadió (S)-3-fenilmorfolina (588 mg, 3,60 mmol). La mezcla se calentó después a 70°C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se echó en EtOAc/H₂O (15 ml/15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 30-70%/hexano como el eluyente para dar (S)-6-bromo-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1190 mg, 2,69 mmol, rendimiento del 90%). MS (M+H)⁺ = 443.

ETAPA 2: (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxilato de etilo

En un tubo de microondas se colocó (S)-6-bromo-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1190 mg, 2,69 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (900 mg, 4,04 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (220 mg, 0,269 mmol) y K₂CO₃ (1673 mg, 12,11 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 50-100%/hexano como el eluyente para dar (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1225 mg, 2,67 mmol, rendimiento del 99%). MS (M+H)⁺ = 459.

ETAPA 3: ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico

A una solución de (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (1225 mg, 2,67 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (ac) (1,5 N, 7,13 ml, 10,69 mmol, 4 equiv). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió HCl (ac) (1 N) lentamente hasta que el pH de la fase acuosa fue ~5. Se eliminó algo de solvente orgánico soplando aire y después se añadió hexano (30 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. El sólido se filtró, se lavó con H₂O (3 ml x 2) y hexano (5 ml x 2), y después se secó para dar ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (980 mg, 2,277 mmol, rendimiento del 85%). MS (M+H)⁺ = 431.

ETAPA 4: 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidrox ciclohexil)-4-((S)-3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

A una mezcla de dar ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (32,3 mg, 0,075 mmol), (trans)-4-aminociclohexan-1-ol (25,9 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) se añadió DMF (1 ml) y después base de Hunig (0,131 ml, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un microfiltro y se purificó por HPLC semipreparativa para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidrox ciclohexil)-4-((S)-3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA (5,9 mg, 9,20 µmol, rendimiento del 12,26%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,36 (dd, $J = 8,4$, 6,8 Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 3,94 (td, $J = 12,1$, 11,0, 4,1 Hz, 2H), 3,86-3,30 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,92-1,68 (m, 4H), 1,57-1,34 (m, 2H), 1,25 (dtd, $J = 13,1$, 9,7, 3,2 Hz, 2H). (OH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 528.

Ejemplo 274. 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((trans)-4-hidrox ciclohexil)quinolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (ejemplo 228, etapa 3, 30,6 mg, 0,075 mmol), (trans)-4-aminociclohexan-1-ol (25,9 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 228. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (p, $J = 7,2$ Hz, 4H), 4,82 (s, 2H), 3,84-3,18 (m, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (d, $J = 11,4$ Hz, 4H), 1,43 (q, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,25 (q, $J = 11,1$ Hz, 2H). (OH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo 275. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de 4-aminotetrahydro-2H-tiopirano (33,6 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,41-3,29 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28-1,96 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 562.

Ejemplo 276. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolof[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolof[4,3-c]piridina, HCl (26,0 mg, 0,15 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96-7,82 (m, 3H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,41-7,19 (m, 3H), 5,60 y 5,49 (dos conjuntos de br s, 1H), 4,72-3,57 (m, 8H), 3,75 y 3,70 (dos conjuntos de s, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,31 y 2,29 (dos conjuntos s, 3H), 2,14 y 2,12 (dos conjuntos de s, 3H). (dos conjuntos de rotámeros); (M+H)⁺ = 550.

Ejemplo 277. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilacetidin-3-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 1-metilacetidin-3-amina (19,38 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,32 (dd, J = 11,7, 7,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,38 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,91-4,71 (m, 1H), 4,53-4,26 (m, 4H), 4,18 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,73 (q, J = 9,9, 9,2 Hz, 2H), 2,91 (cuatro conjuntos de s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 278. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolof[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-amina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 29,9 mg, 0,075 mmol) y 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolof[4,3-c]piridina, HCl (26,0 mg, 0,15 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 4,93-4,71 (m, 4H), 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,69 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); TFA; MS (M+H)⁺ = 501.

Ejemplo 279. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 1-(metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (0,025 g, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,66-4,50 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 2H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 524.

Ejemplo 280. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (25,7 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,49 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 2H), 7,27 (ddd, J = 8,7, 6,5, 5,6, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,37-2,99 (m, 11H), 2,77 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11-1,68 (m, 4H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 527.

Ejemplo 281. (S)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (28,2 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,40 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,34-4,22 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 538.

5 **Ejemplo 282. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 2HCl (73,5 mg, 0,375 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 7,80 (br s, 3H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,73 (br s, 1H), 4,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). (dos protones son anchos y no se han asignado.); MS (M+H)⁺ = 508.

15 **Ejemplo 283. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1-metilacetidin-3-il)metil)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), (1-metilacetidin-3-il)metanamina (0,023 g, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,96 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,35 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 3H), 3,84-3,42 (m, 5H), 3,12-2,92 (m, 1H), 2,82 y 2,76 (dos conjuntos de d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 513.

25 **Ejemplo 284. (4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((5-cloropiridin-3-il)metil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 206, etapa 1, 30,7 mg, 0,075 mmol), 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 2HCl (44,1 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. MS (M+H)⁺ = 515.

35 **Ejemplo 285. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 0,032 g, 0,075 mmol), 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 2HCl (0,044 g, 0,225 mmol) y HATU (0,114 g, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94-7,82 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,41-7,14 (m, 3H), 5,60 y 5,50 (2 conjuntos de s, 1H), 4,74-2,51 (m, 12H), 2,31 y 2,29 (2 conjuntos s, 3H), 2,13 y 2,12 (2 conjuntos de s, 3H). (dos rotámeros; NH de pirazol no mostrado); MS (M+H)⁺ = 536.

45 **Ejemplo 286. (4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 240, etapa 1, 32,6 mg, 0,075 mmol), 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 2HCl (44,1 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 y 9,59 (2 conjuntos de s, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 7,94-7,78 (m, 2H), 7,52-7,02 (m, 5H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,31-2,28 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 4H). (NH de pirazol no mostrado; un CH₃ está solapado con DMSO); MS (M+H)⁺ = 540.

55 **Ejemplo 287. (4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 163, 0,031 g, 0,075 mmol), 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 2HCl (0,044 g, 0,225 mmol) y HATU (0,114 g, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. MS (M+H)⁺ = 514.

60 **Ejemplo 288. (4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-2-il)(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metanona, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((3-clorobencil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-2-carboxílico (ejemplo 228, etapa 3, 0,031 g, 0,075 mmol), 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 2HCl (0,044 g,

0,225 mmol) y HATU (0,114 g, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 228. MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 289. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridina, HCl (26,0 mg, 0,15 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 165. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,00-7,05 (m, 9H), 5,73 (br s, 1H), 4,95-3,17 (m, 11H), 3,75 (s, 3H), 2,86-2,60 (m, 1H), 2,26 (br s, 3H), 2,09 (br s, 3H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 522.

Ejemplo 290. N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)quinazolin-4-amina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-N-(3-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (ejemplo 1, 29,9 mg, 0,075 mmol) y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridina, 2HCl (29,4 mg, 0,15 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 2H), 7,41-7,28 (m, 3H), 4,83 (t, J = 3,0 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 486.

Ejemplo 291. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA

ETAPA 1: (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (834 mg, 3 mmol) y (S)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (866 mg, 3,30 mmol) en THF (6 ml) se añadió trietilamina (455 mg, 4,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (40 ml/40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-50%/hexano como el eluyente para dar (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (1151 mg, 2,285 mmol, rendimiento del 76%). MS (M+H)⁺ = 504.

ETAPA 2: (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo

En un tubo de microondas se colocó (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (1151 mg, 2,285 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (561 mg, 2,51 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (187 mg, 0,228 mmol) y carbonato de potasio (1042 mg, 7,54 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (8 ml)/agua (4 ml) y se calentó a 75-80°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-50%/hexano como el eluyente para dar (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (975 mg, 1,312 mmol, rendimiento del 57,4%, pureza aprox. 70%). MS (M+H)⁺ = 520.

ETAPA 3: (S)-4-(2-cloro-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol, 2HCl

A una solución de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (975 mg, 1,31 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió hexano (15 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. El solvente se eliminó por pipeta y después se añadió hexano (15 ml). Este proceso se repitió 3 veces. El residuo sólido se secó al vacío para dar (S)-4-(2-cloro-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol, 2HCl (756 mg, 1,273 mmol, rendimiento del 97%, pureza ~83%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 420.

ETAPA 4: (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA

En un tubo de microondas se colocó (S)-4-(2-cloro-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol, 2HCl (59,4 mg, 0,1 mmol, pureza ~83%), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)propan-2-ol (53,2 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y después se eluyó con MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-

1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA (11,1 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 17,41%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,05 - 3,30 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,09 (d, J = 1.5 Hz, 6H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 524.

Ejemplo 292. (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA

ETAPA 1: (S)-5-(2-cloro-4-(3-fenimorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

En un tubo de microondas se colocó (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (809 mg, 2 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (517 mg, 2,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (163 mg, 0,20 mmol) y carbonato de potasio (912 mg, 6,60 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml)/agua (3 ml) y se calentó a 75-80°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/EtOAc como el eluyente para dar (S)-5-(2-cloro-4-(3-fenimorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (636 mg, 1,469 mmol, rendimiento del 73,5%). MS (M+H)⁺ = 433.

ETAPA 2: (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA

En un tubo de microondas se colocó (S)-5-(2-cloro-4-(3-fenimorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (43,3 mg, 0,1 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)propan-2-ol (53,2 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y después se eluyó con MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA (13 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 19,98%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,36-7,88 (m, 5H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 38,1 Hz, 3H), 6,41 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,02-4,56 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,09 (s, 6H) (un pico CH₂ no se muestra debido a solapamiento con pico de agua); MS (M+H)⁺ = 537.

Ejemplo 293. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metilpiperacina-1-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 1-metilpiperacina (22,54 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 8,3, 6,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,16-2,91 (m, 12H), 2,78 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 3H), 2,14 (s, 3H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 485.

Ejemplo 294. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)etan-1-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 1-(piperacina-1-il)etan-1-ona (28,8 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (br s, 3H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 3H), 5,73 (br s, 1H), 4,47-3,18 (m, 14H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 295. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 2-metil-1-(piperacina-1-il)propan-2-ol, 2HCl (52,0 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (d, J = 18,1 Hz, 2H), 4,15-3,22 (m, 10H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 1H), 2,35-2,25 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,24 (s, 6H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 543.

Ejemplo 296. (S)-1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y N-metilpiperidina-4-carboxamida (32,0 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. MS (M+H)⁺ = 527.

5 **Ejemplo 297. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida, TFA**

10 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)acetamida (37,7 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,12 mg, 7,50 μmol) y carbonato de potasio (62,2 mg, 0,445 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47-7,21 (m, 4H), 5,73 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,52-3,19 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 510.

15 **Ejemplo 298. (S)-1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida, TFA**

20 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y N-metil-2-(piperacina-1-il)acetamida, HCl (43,6 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,27-2,93 (m, 14H), 2,66 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 542.

25 **Ejemplo 299. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-N-etilpiperacina-1-carboxamida, TFA**

30 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y N-etilpiperacina-1-carboxamida, HCl (43,6 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,08-5,40 (m, 1H), 4,54-3,13 (m, 14H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 542.

35 **Ejemplo 300. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona, TFA**

40 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y (1-metil-1H-pirazol-4-il)(piperacina-1-il)metanona, 2HCl (60,1 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,75 (br s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,55-3,17 (m, 14H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 579.

45 **Ejemplo 301. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, TFA**

50 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol), N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)acetamida (41,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,12 mg, 7,50 μmol) y carbonato de potasio (62,2 mg, 0,445 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01-7,71 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,46-7,24 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,56-3,35 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,36-2,20 (m, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 538.

55 **Ejemplo 302. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA**

60 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol), 1-((metilsulfonil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (42,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,12 mg, 7,50 μmol) y carbonato de potasio (62,2 mg, 0,445 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (br s, 3H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,72 (br s, 1H), 4,42-3,40 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 545.

65 **Ejemplo 303. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-N,N-dimetilacetamida, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y N,N-dimetil-2-(piperacina-1-il)acetamida, 2HCl (54,9 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11-2,96 (m, 12H), 2,90 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 556.

Ejemplo 304. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol), 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (39,9 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,12 mg, 7,50 μmol) y carbonato de potasio (62,2 mg, 0,445 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,95-7,88 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 28,8 Hz, 3H), 5,09 (s, 1H), 4,47-3,02 (m, 7H), 3,61 (s, 2H), 2,34 (br s, 3H), 2,17 (br s, 3H), 1,51 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 525.

Ejemplo 305. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)-2-hidroxietan-1-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 2-hidroxietan-1-ona (32,4 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (s, 3H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,09-5,20 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,03-3,16 (m, 15H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 529.

Ejemplo 306. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (35,7 mg, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,12 mg, 7,50 μmol) y carbonato de potasio (62,2 mg, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 35,3 Hz, 3H), 5,97-5,33 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,23 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 2,40-2,21 (m, 3H), 2,13 (s, 3H) (un conjunto de CH₂ no mostrado debido a solapamiento con pico de agua); MS (M+H)⁺ = 497.

Ejemplo 307. (S)-2-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)acetamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 2-(piperacina-1-il)acetamida, HCl (40,4 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,697,67 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,20-2,96 (m, 14H), 2,31 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 528.

Ejemplo 308. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(S)-3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piperacina-1-il)propan-2-ol, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y (S)-1-(piperacina-1-il)propan-2-ol (32,4 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,59 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 4,29-2,68 (m, 15H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 3H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 529.

Ejemplo 309. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxietil)-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-il)etan-1-ona, TFA

ETAPA 1: (S)-1-(4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-il)etan-1-ona

A una solución de (S)-4-(2-cloro-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol, 2HCl (ejemplo 291, etapa 3, 178 mg, 0,3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió Et₃N (0,418 ml, 3,00 mmol) y después cloruro de acetilo (70,6 mg, 0,90 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se echó en CH₂Cl₂/H₂O (10 ml/10 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación

del solvente, el producto se secó al vacío para dar (S)-1-(4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-il)etan-1-ona (172 mg, 0,309 mmol, rendimiento del 103%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 462.

5 **ETAPA 2: (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-il)etan-1-ona, TFA**

En un tubo de microondas se colocó (S)-1-(4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-il)etan-1-ona (85 mg, 0,15 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)propan-2-ol (80 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y después se eluyó con MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-il)etan-1-ona, TFA (23 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 22,56%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00-7,83 (m, 3H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 33,6, 6,5 Hz, 3H), 5,89 (d, J = 35,1 Hz, 1H), 5,05-3,17 (m, 9H), 2,33 (br s, 3H), 2,16 (br s, 3H), 1,94 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 1,08 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 566.

15 **Ejemplo 310. (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA**

25 **ETAPA 1: (S)-4-(2-cloro-4-(4-metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol**

A una solución de (S)-4-(2-cloro-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol, 2HCl (ejemplo 291, etapa 3, 178 mg, 0,3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió Et₃N (0,418 ml, 3,00 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (103 mg, 0,90 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se echó en CH₂Cl₂/H₂O (10 ml/10 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se secó al vacío para dar (S)-4-(2-cloro-4-(4-metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (177 mg, 0,291 mmol, rendimiento del 97%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 498.

35 **ETAPA 2: (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA**

En un tubo de microondas se colocó (S)-4-(2-cloro-4-(4-metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (74,7 mg, 0,15 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)propan-2-ol (80 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y después se eluyó con MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA (18,9 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 17,60%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,97-3,16 (m, 9H), 2,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,09 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 602.

50 **Ejemplo 311. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-metil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 2HCl (47,3 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,97 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,23-3,37 (m, 9H), 3,82 (s, 3H), 2,72 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 522.

60 **Ejemplo 312. 1-(4-(4-((3-clorobencil)(ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA**

ETAPA 1: 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)-N-ciclopropilquinazolin-4-amina

65 A una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (2223 mg, 8 mmol) y N-(3-clorobencil)ciclopropanamina, HCl (1832 mg, 8,40 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (1214 mg, 12,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se echó en EtOAc/H₂O (60 ml/60 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc al 0-40%/hexano como el eluyente para dar 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)-N-ciclopropilquinazolin-4-amina (2927 mg, 6,92 mmol, rendimiento del 86%). MS (M+H)⁺ = 424.

ETAPA 2: 2-cloro-N-(3-clorobencil)-N-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina

En un matraz de 2 cuellos se colocó 6-bromo-2-cloro-N-(3-clorobencil)-N-ciclopropilquinazolin-4-amina (1058 mg, 2,75 mmol), 3,5-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol-4-il)pirazol-1-il)propan-2-ol (80 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (204 mg, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (1140 mg, 8,25 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml)/agua (4 ml) y se calentó a 75-80°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20-70%/hexano como el eluyente para dar 2-cloro-N-(3-clorobencil)-N-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (1013 mg, 2,306 mmol, rendimiento del 92%). MS (M+H)⁺ = 440.

ETAPA 3: 1-(4-(4-((3-clorobencil)(ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA

En un tubo de microondas se colocó 2-cloro-N-(3-clorobencil)-N-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-amina (65,9 mg, 0,15 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)propan-2-ol (80 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-Tiol MP y después se eluyó con MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar 1-(4-(4-((3-clorobencil)(ciclopropil)amino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, TFA (23,6 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 23,94%). MS (M+H)⁺ = 543.

Ejemplo 313. (S)-7-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-ol, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 7-azaespiro[3.5]nonan-2-ol, HCl (40,0 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1H), 7,85-7,60 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,44-7,25 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 5,00-2,96 (m, 12H), 2,35-1,83 (m, 8H), 1,71-1,31 (m, 6H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 526.

Ejemplo 314. (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 1,8-diazaespiro[3.5]decan-2-ona, HCl (42,9 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44-7,21 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 4,77-2,99 (m, 10H), 2,35-2,16 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,87 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,62 (s, 4H); MS (M+H)⁺ = 539.

Ejemplo 315. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de 3-aminotioetano (27,3 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,76-3,72 (m, 11H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 534.

Ejemplo 316. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)(2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 7-azaespiro[3.5]nonan-2-ol, HCl (39,1 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93-7,86 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 5,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,26

(dt, $J = 12,4, 3,8$ Hz, 1H), 4,16-3,32 (m, 9H), 2,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 5H), 1,64-1,14 (m, 6H); MS (M+H)⁺ = 554.

Ejemplo 317. (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)metanona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 32,3 mg, 0,075 mmol), 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, HCl (39,1 mg, 0,225 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97-7,81 (m, 3H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,41-7,20 (m, 3H), 7,28 y 7,02 (dos conjuntos de s, 1H), 5,60 y 5,49 (dos conjuntos de br s, 1H), 4,37-3,67 (m, 10H), 3,66 y 3,64 (dos conjuntos de s, 3H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,81-2,49 (m, 1H), 2,30 y 2,29 (dos conjuntos de s, 3H), 2,13 y 2,12 (dos conjuntos de s, 3H) (dos rotámeros); MS (M+H)⁺ = 550.

Ejemplo 318. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, HCl (47,3 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92-7,62 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,45-7,23 (m, 4H), 5,80 (br s, 1H), 4,82 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,52-3,17 (m, 12H), 2,78 (br s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 522.

Ejemplo 319. (S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

ETAPA 1: (S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de 2 cuellos se colocó (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 168 mg, 0,4 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (226, 0,60 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (32,7 mg, 0,04 mmol) y carbonato de potasio (249 mg, 1,80 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml)/agua (1 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 40-100%/hexano como el eluyente para dar (S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (221 mg, 0,348 mmol, rendimiento del 87%). MS (M+H)⁺ = 636.

ETAPA 2: (S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, HCl

A una solución de (S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (221 mg, 0,348 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,78 mmol, 0,7 ml, 8 equiv). la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió hexano (15 ml) y se agitó durante 15 min. El solvente se eliminó después por pipeta. Se añadió hexano adicional (15 ml) y se eliminó 3 veces. El sólido restante se secó para dar (S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-fenilmorfolina, HCl (195 mg, 0,341 mmol, rendimiento del 98%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36-8,75 (m, 4H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,42-7,33 (m, 3H), 5,73 (br s, 1H), 4,72-4,35 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 3H), 3,12-3,03 (m, 3H), 2,42-1,90 (m, 10H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 536.

Ejemplo 320. (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, HCl (46,1 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 7,85-7,65 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,43-7,25 (m, 3H), 5,76 (br s, 1H), 4,58-3,11 (m, 12H), 2,71 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,69-1,47 (m, 4H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 553.

Ejemplo 321. (S)-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)piridin-2-il)metanol, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 42,1 mg, 0,1 mmol), ácido (6-hidroximetil)piridin-3-il)borónico (30,6 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,73 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H),

7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,6$, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,4$, 7,0 Hz, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,19 (dd, $J = 12,0$, 4,7 Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,04-3,72 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 494.

5 **Ejemplo 322. (S)-N-ciclopropil-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxamida, TFA**

ETAPA 1: (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-ciclopropil-3-fenilpiperacina-1-carboxamida

10 A una solución de (S)-4-(2-cloro-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol, 2HCl (ejemplo 291, etapa 3, 0,178 mg, 0,3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió Et₃N (0,418 ml, 3,0 mmol) y después isotiocianatociclopropano (0,075 g, 0,90 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y se añadió EtOAc/H₂O (5 ml/5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se secó al vacío para dar (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-ciclopropil-3-fenilpiperacina-1-carboxamida, que se usó para la

15 siguiente etapa sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 503.

ETAPA 2: (S)-N-ciclopropil-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxamida, TFA

20 En un tubo de microondas se colocó (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-ciclopropil-3-fenilpiperacina-1-carboxamida (92 mg, 0,15 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)propan-2-ol (80 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-TiO₂ MP y después se eluyó con MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-N-ciclopropil-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxamida, TFA (8,9 mg, 0,012 mmol, rendimiento del

25 8,23%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 3H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 3H), 6,58 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,09 (s, 2H), 5,02-2,91 (m, 7H), 2,50-2,00 (m, 7H), 1,08 (s, 6H), 0,55-0,38 (m, 2H), 0,38 - 0,17 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 607.

30

35 **Ejemplo 323. (S)-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)tiofen-2-il)metanol, TFA**

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 42,1 mg, 0,1 mmol), ácido (5-hidroximetil)tiofen-2-il)borónico (31,6 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89-7,78 (m, 4H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J = 8,3$, 6,4 Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,30-3,63 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 499.

40

45 **Ejemplo 324 y 326. (S)-1-(3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidin-1-il)etan-1-ona, TFA (ejemplo 324) y (S)-4-(2-(1-(acetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA (ejemplo 326)**

ETAPA 1: (S)-3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidina-1-carboxilato de tert-butilo

50 En un matraz de 2 cuellos se colocó (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 168 mg, 0,4 mmol), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-il)acetidina-1-carboxilato de tert-butilo (210, 0,60 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (32,7 mg, 0,04 mmol) y carbonato de potasio (249 mg, 1,80 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml)/agua (1 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 40-100%/hexano como el eluyente para dar (S)-3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidina-1-carboxilato de tert-butilo (220 mg, 0,362 mmol, rendimiento del 91%). MS (M+H)⁺ = 608.

55

ETAPA 2: (S)-4-(2-(1-(acetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA (ejemplo 326)

A una solución de (S)-3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidina-1-carboxilato de tert-butilo (220 mg, 0,362 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,89 mmol, 0,72 ml, 8 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después, se añadió hexano (15 ml) y se agitó durante 15 min. El solvente se eliminó por pipeta. Se añadió hexano adicional (15 ml) y se eliminó 3 veces. El sólido

65

restante se secó para dar 191 mg de sal HCl (~97%). Se disolvieron aproximadamente 40 mg del producto en DMF y se purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-4-(2-(1-(acetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA (2 mg, 3,22 µmol, rendimiento del 0,889%). El resto del material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85 (s, 3H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,66-5,35 (m, 2H), 4,49-3,43 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 508.

ETAPA 3: (S)-1-(3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidin-1-il)etan-1-ona, TFA (Cpto. 324)

A una solución de (S)-4-(2-(1-(acetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, HCl (40,8 mg, 0,075 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió Et₃N (0,063 ml, 0,45 mmol) y después cloruro de acetilo (0,016 g, 0,225 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y después se añadió EtOAc/H₂O/Na₂CO₃ (ac) (3 ml/2 ml/2 ml). La fase acuosa (básica) se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-1-(3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetidin-1-il)etan-1-ona, TFA (4,7 mg, 7,08 µmol, rendimiento del 9,44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,35 (ddd, J = 10,3, 8,1, 5,2 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,13 (dt, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 4,04-3,58 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 550.

Ejemplo 325. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)tiofen-2-il)metanol, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 42,1 mg, 0,1 mmol), ácido (5-hidroximetil)tiofen-3-il)borónico (31,6 mg, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 µmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,00-7,83 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,26 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,69 (br s, 1H), 4,67 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,38-3,45 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 499.

Ejemplo 327. (S)-1-(4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-ona, TFA

A una solución de (S)-4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-fenilmorfolina, HCl (ejemplo 319, 42,9 mg, 0,075 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió Et₃N (0,063 ml, 0,45 mmol) y después cloruro de acetilo (0,016 g, 0,225 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y después se añadió EtOAc/H₂O/Na₂CO₃(ac) (3 ml/2 ml/2 ml). La fase acuosa básica se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se disolvió en DMF, se filtró y purificó por HPLC semipreparativa para dar (S)-1-(4-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-ona, TFA (6,3 mg, 9,11 µmol, rendimiento del 12,14%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,60-4,26 (m, 3H), 4,02-3,71 (m, 6H), 3,20 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (br s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,91 (qd, J = 11,2, 10,5, 4,0 Hz, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H); MS (M+H)⁺ = 578.

Ejemplo 328. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (30,9 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,95 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,19-3,49 (m, 9H), 3,68 (s, 3H), 2,69 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 522.

Ejemplo 329. (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, HCl (42,9 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 7,90-7,67 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,42-7,22 (m, 3H), 5,78 (br s, 1H), 4,57-3,02 (m, 12H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 2H), 1,68-1,47 (m, 4H) (incluyendo una sal NH); MS (M+H)⁺ = 539.

Ejemplo 330. (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 31,6 mg, 0,075 mmol) y 1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, 2HCl (54,3 mg, 0,225 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,32-11,75 (m, 1H), 7,90-7,63 (m, 3H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 5,78 (br s, 1H), 4,73-2,91 (m, 13H), 2,52 (br s, 2H), 2,34-2,20 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,03-1,26 (m, 4H); (incluyendo una sal NH) MS (M+H)⁺= 553.

Ejemplo 331. (S)-N-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolina-2-carboxílico (ejemplo 273, etapa 3, 0,032 g, 0,075 mmol), (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina, HCl (0,036 g, 0,225 mmol) y HATU (0,114 g, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 273. MS (M+H)⁺= 538.

Ejemplo 332. 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida (ejemplo 267, etapa 1, 0,08 g, 0,1 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboroal-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (0,053 g, 0,20 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,17 mg, 10,0 μmol) y carbonato de potasio (0,083 g, 0,60 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. MS (M+H)⁺= 504.

Ejemplo 333. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 0,032 g, 0,075 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboroal-2-il)-1H-pirazol (0,042 g, 0,15 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,12 mg, 7,50 μmol) y carbonato de potasio (0,062 g, 0,45 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. MS (M+H)⁺= 537.

Ejemplo 334. (S)-4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 63,1 mg, 0,15 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboroal-2-il)-1H-pirazol (62,4 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,10-5,50 (br s, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85-3,71 (m, 2H), 2,38-2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (M+H)⁺= 467.

Ejemplo 335. (S)-3-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fenilmorfolino)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilmorfolina (Ejemplo 262, etapa 2, 63,1 mg, 0,15 mmol), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboroal-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (74,1 mg, 0,30 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,25 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 262. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 3H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,00-5,50 (br s, 1H), 4,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,41-3,71 (m, 6H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (M+H)⁺= 506.

Ejemplo 336. (S)-8-(4-(4-acetil-2-fenilpiperacina-1-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, TFA

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-il)etan-1-ona (ejemplo 309, etapa 1, 83 mg, 0,15 mmol) y 1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, 2HCl (109 mg, 0,450 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 7,90-7,60 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 5,69 (m, 1H), 4,81-2,83 (m, 10H), 2,60-1,04 (m, 20H). (incluyendo una sal NH, algunos picos son demasiados anchos para asignar.); MS (M+H)⁺= 594.

Ejemplo 337. (S)-8-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-2-il)-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(2-cloro-4-(4-metilsulfonil)-2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)3,5-dimetilisoxazol (ejemplo 310, etapa 1, 49,8 mg, 0,1 mmol) y 1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, 2HCl (72,3 mg, 0,30 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s,

1H), 7,90-7,65 (m, 3H), 7,45-7,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 5,76 (d, $J = 31,5$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 108,3$ Hz, 10H), 2,87 (s, 3H), 2,57-1,26 (m, 17H). (incluyendo una sal NH, algunos picos son demasiados anchos para asignar.); MS (M+H)⁺ = 630.

5 **Ejemplo 338. (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, HCl**

ETAPA 1: (S)-4-(2-cloro-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo

En un tubo de microondas se colocó (S)-4-(6-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 291, etapa 1, 756 mg, 1,5 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (388 mg, 1,65 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (122 mg, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (684 mg, 4,95 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml)/agua (3 ml) y se calentó a 75°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron H₂O (6 ml) y hexano (6 ml). El sólido se filtró, se lavó con H₂O (3 ml x 3) y hexano (5 ml x 3) y después se secó para dar (S)-4-(2-cloro-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (768 mg, 1,443 mmol, rendimiento del 96%). El material contenía alguna impureza y se usó para la siguiente etapa son purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 532.

ETAPA 2: (S)-4-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de 2 cuellos se colocó (S)-4-(2-cloro-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (399 mg, 0,75 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (299 mg, 1,125 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,2 mg, 0,075 mmol) y carbonato de potasio (466 mg, 3,38 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml)/agua (1 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se filtró a través de una resina PL-tiol MP y después se eluyó con MeOH. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-15%/EtOAc como el eluyente para dar (S)-4-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (460 mg, 0,724 mmol, rendimiento del 96%). MS (M+H)⁺ = 636.

ETAPA 3: (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, HCl

A una solución de (S)-4-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-4-il)-3-fenilpiperacina-1-carboxilato de tert-butilo (460 mg, 0,724 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,45 ml, 5,79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió hexano (15 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. El solvente se eliminó cuidadosamente por pipeta y después se añadió hexano (15 ml). Este proceso se repitió 3 veces. El residuo sólido se secó al vacío para dar (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, HCl (350 mg, 0,612 mmol, rendimiento del 85%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35-7,85 (m, 3H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,57-7,24 (m, 3H), 6,44-6,16 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 5,13-3,22 (m, 10H), 1,09 (s, 6H). (algunos picos son anchos, NH no mostrado); MS (M+H)⁺ = 536.

Ejemplo 339. 1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinoquinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

ETAPA 1: 1-(4-(4-(tert-butoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

En un matraz de 2 cuellos se colocó 4-(4-(tert-butoxi)-2-cloroquinazolin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (ejemplo 68, etapa 2, 1,27 g, 3,83 mmol), 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (1,222 g, 4,59 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,313 g, 0,383 mmol) y carbonato de potasio (1,904 g, 13,78 mmol). El aire se eliminó y se volvió a llenar con N₂ (3 veces). Después se añadió una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 30-80%/hexano como el eluyente para dar 1-(4-(4-(tert-butoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,28 g, 2,94 mmol, rendimiento del 77%). MS (M+H)⁺ = 436.

ETAPA 2: 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-ol, HCl

A una solución de 1-(4-(4-(tert-butoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,28 g, 2,94 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 23,5 mmol, 5,88 ml, 8 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió hexano (20 ml). La mezcla se agitó

durante 10 min y el sólido se filtró, se trituró con hexano (3 ml x 2) y después se secó para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-1-(2-hidroxi-2-metilpropil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-ol, HCl (1,21 g, 2,91 mmol, rendimiento del 99%) como un sólido. El compuesto se usó sin purificación adicional. MS (M+H)⁺ = 380.

5 ETAPA 3: 1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinoquinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

A una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-1-(2-hidroxi-2-metilpropil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-ol, HCl (83 mg, 0,2 mmol) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (186 mg, 0,400 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió Et₃N (0,195 ml, 1,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió morfolina (34,8 mg, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. La mezcla se repartió en EtOAc/H₂O (5 ml/5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Después de la eliminación del solvente, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/EtOAc como el eluyente para dar 1-(4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinoquinazolin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (85 mg, 0,19 mmol, rendimiento del 95%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89-7,71 (m, 3H), 4,74 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,88-3,66 (m, 6H), 3,29 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,07 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 449.

Ejemplo 340. (S)-5-(4-(4-acetil-2-fenilpiperacina-1-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA

A una solución de (S)-5-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-fenilpiperacina-1-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, HCl (ejemplo 338, 0,086 g, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió Et₃N (0,209 ml, 1,50 mmol) y después cloruro de acetilo (0,035 g, 0,45 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro, y se sometió a purificación por HPLC semipreparativa para dar (S)-5-(4-(4-acetil-2-fenilpiperacina-1-il)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, TFA. MS (M+H)⁺ = 578.

Ensayo biológico

El siguiente ensayo in vitro se puede usar para determinar la actividad de compuestos de las reivindicaciones para interaccionar con bromodominios. Los datos representativos para un ensayo de bromodominios se resumen en la tabla 2, proporcionando de esta manera apoyo para la utilidad de compuestos de las presentes reivindicaciones. Los ejemplos 38-40 y 51 son ejemplos de referencia.

Los ensayos de bromodominios se realizaron para medir interacciones entre ciertos compuestos y bromodominios. Con el fin de medir la actividad directa de los compuestos frente a BRD4, se obtuvieron constantes de disociación (valores K_i) de los inhibidores de bromodominios de la presente invención usando un ensayo de unión biofísico, BROMOscan™ (DisscoverRx, San Diego, CA), un sistema de presentación en fagos modificado originalmente desarrollado para quinasas (Nat. Biotechnol. Mar 2005;23(3):329-36).

Los ensayos se realizaron según el protocolo de BROMOscan de Disscover Rx. Brevemente, bromodominios BRD4 expresados como una proteína de fusión de la cápsida del fago T7 se unieron a ligando péptido acetilado en una fase sólida y se realizaron uniones de competición. Las cepas de fago T7 que presentan bromodominios se hicieron crecer en paralelo en bloques de 24 pocillos en un huésped *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se hicieron crecer *E. coli* hasta fase logarítmica y se infectaron con fago T7 de una solución madre congelada (multiplicidad de infección = 0,4) y se incubó con agitación a 32°C hasta la lisis (90-150 minutos). Los lisados se centrifugaron (5.000 x g) y filtraron (0,2 µm) para eliminar restos celulares. Se trataron perlas magnéticas recubiertas de estreptavidina con ligandos biotinilados de molécula pequeña o péptido acetilado durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para ensayos de bromodominio. Las perlas de ligandos se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05%, DTT 1 mM) para eliminar el ligando sin unir y reducir la unión de fagos no específicos. Las reacciones de unión se montaron combinando bromodominios, perlas de afinidad con ligando, y compuestos de prueba en tampón de unión 1x (SeaBlock al 17%, PBS 0,33x, Tween 20 al 0,04%, BSA al 0,02%, azida sódica al 0,004%, DTT 7,4 mM). Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 1000X en DMSO al 100% y posteriormente se diluyeron 1:10 en monoetilenglicol (MEG) para crear soluciones madres a 100X la concentración de cribado (la solución madre resultante es DMSO al 10%/MEG al 90%). Los compuestos se diluyeron después directamente en los ensayos de modo que la concentración final de DMSO y MEG fueron el 0,1% y el 0,9%, respectivamente. Todas las reacciones se realizaron en placas de 96 pocillos de poliestireno en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, Tween 20 al 0,05%). Las perlas se resuspendieron después en tampón de elución (PBS 1x, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 2 µM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de bromodominio en los eluatos se midió por qPCR. Los datos se recogieron a 11 concentraciones de compuestos que variaban desde 0 a 10 µM. Después se derivaron los valores K_d de una curva patrón de dosis y respuesta generada con la ecuación de Hill (la pendiente de Hill se ajustó a -1) y un ajuste de mínimos cuadrados no lineal con el algoritmo de Levenberg-Marquardt.

Respuesta = Fondo + Señal – Fondo/1 + (pendiente de Hill de K_d/pendiente de Hill de dosis)

Los datos se describen en la tabla 2 como actividad relativa, en donde una Kd menor de 0,5 μM se indica por (+++), una Kd entre 0,5 μM y 5 μM se indica por (++), y una Kd de más de 5 μM se indica por (+).

5

Tabla 2

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
1	++
2	+++
3	++
4	++
5	++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
13	+++
14	++
15	+
16	+++
17	+++
18	+++
19	+
20	+++
21	++
22	+++
23	++
24	++
25	++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
26	+++
27	++
28	+++
29	+++
30	++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++
39	++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
40	++
41	+++
42	+++
43	++
44	++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
62	+++
63	+++
64	+
65	++
66	+++
67	++
68	++
69	++
70	++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	++
79	++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
84	+++
85	+++
86	++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	++
96	+
97	+++
98	+++
99	++
100	+
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	++
113	+
114	++
115	+++
116	+
117	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	++
146	+++
147	+++
148	++
149	+++
150	++
151	+
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	++
157	+++
158	++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
159	+
160	++
161	++
162	++
163	+++
164	+++
165	++
166	+++
167	+
168	+
169	+
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	++
211	+++
212	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	++
219	++
220	+++
221	++
222	+
223	+
224	++
225	+++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+++

Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
240	+++
241	+++
242	+++
243	++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	++
253	+++
254	++
255	++
256	++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++
261	++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++

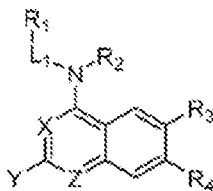
Ej. #	BROMOscan Actividad relativa	Ej. #	BROMOscan Actividad relativa	Ej. #	BROMOscan Actividad relativa
267	+++	289	+++	311	+++
268	+++	290	++	312	+++
269	+++	291	+++	313	+++
270	+++	292	+++	314	+++
271	+++	293	+++	315	+++
272	+++	294	+++	316	++
273	+++	295	+++	317	++
274	+++	296	+++	318	+++
275	+++	297	+++	319	+++
276	++	298	+++	320	+++
277	+++	299	+++	321	+++
278	++	300	+++	322	+++
279	+++	301	+++	323	++
280	+++	302	+++	324	+++
281	+++	303	+++	325	++
282	+++	304	+++	326	+++
283	+++	305	+++	327	+++
284	++	306	+++	328	+++
285	++	307	+++	329	+++
286	+++	308	+++	330	+++
287	+++	309	+++		
288	++	310	+++		

5 Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay soportes farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan según la práctica de la presente divulgación.

10 Aunque formas de realización específicas de la presente divulgación se ilustran en el presente documento y se describen en detalle, la invención no está limitada a las mismas. Las descripciones detalladas anteriores se proporcionan como ejemplares de la presente divulgación y no se deben interpretar como que constituyen ninguna limitación de la invención. Las modificaciones serán obvias para los expertos en la materia. La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, y polimorfos del mismo:



Fórmula I

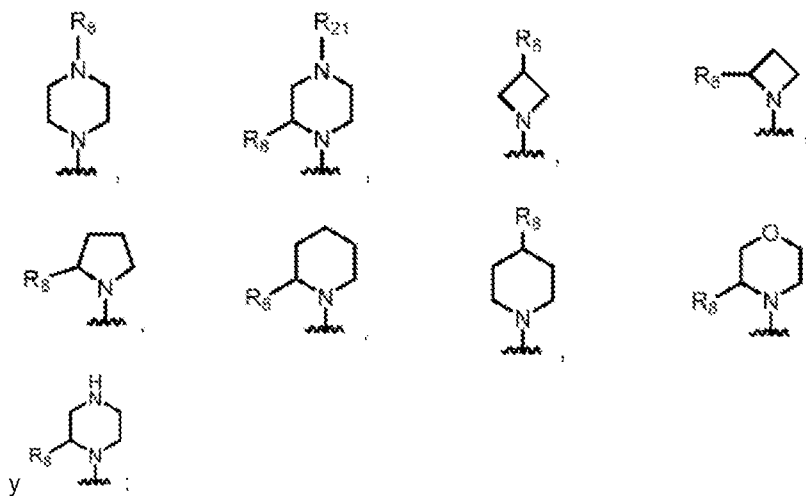
en donde:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno (H), Cl, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR₅, NR₆R₇, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dichos heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros incluyen uno o más átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S); en donde dichos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros pueden cada uno estar opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R₂₁ es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, o -S(O)₂R₁₁, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R₁₄ independientemente seleccionados;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, -OR₁₁, halógeno, -CN, -CF₃, -NO₂, -C(O)OR₁₁, -OC(O)NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NR₁₁C(O)OR₁₂, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -NR₁₁C(O)NR₁₂R₁₃, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada uno de dichos heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros incluye uno o más átomos de N, O o S; en donde dichos alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

R₄ es H;

R₅ es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno de dichos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dichos heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros incluyen uno o más átomos de N, O o S; en donde cada uno de dichos alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

u opcionalmente, R_6 y R_7 , junto con el átomo de nitrógeno incluido, pueden formar un sistema de anillos heterocíclico o heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho sistema de anillos heterocíclico o heteroarilo es un anillo mono- o bicíclico que tiene opcionalmente desde uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde dicho sistema de anillos heterocíclico o heteroarilo puede estar

opcionalmente sustituido con uno o más R_8 ;

R_8 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -OC(O)NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NR₁₁C(O)OR₁₂, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -NR₁₁C(O)NR₁₂R₁₃, -(CH₂)_m-R₁₆, -(CH₂)_q-R₁₇, -S(O)R₁₁, -S(O)OR₁₁, alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_{14} ;

m es 1, 2, 3 o 4;

q es 2, 3 o 4;

R_{11} , R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno de dichos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{14} ;

u opcionalmente, R_{11} y R_{12} , o R_{12} y R_{13} , junto con el nitrógeno incluido, pueden formar un sistema de anillos heterocíclico o heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho sistema de anillos heterocíclico o heteroarilo es un anillo mono- o bicíclico que opcionalmente tiene desde uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde dicho sistema de anillos heterocíclico o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_8 ;

R_{14} se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, OH, OR₁₈, SH, SR₁₈, halógeno, CN, CF₃, NO₂, C(O)R₁₈, C(O)OR₁₈, OC(O)NR₁₈R₁₉, C(O)NR₁₈R₁₉, NR₁₈R₁₉, NR₁₈C(O)R₁₉, NR₁₈C(O)OR₁₉, NR₁₈S(O)₂R₁₉, NR₁₈C(O)NR₁₉R₂₀, S(O)R₁₈, S(O)₂R₁₈, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dichos grupos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros pueden estar además opcionalmente sustituido con uno o más de R_{15} ;

R_{15} se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, -CH₃, -CH₂CH₃, n-propilo, isopropilo, -OCH₃, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), y -C(O)N(CH₃)₂;

cada R_{16} es independientemente -CO₂H o -C(O)NR₆R₇;

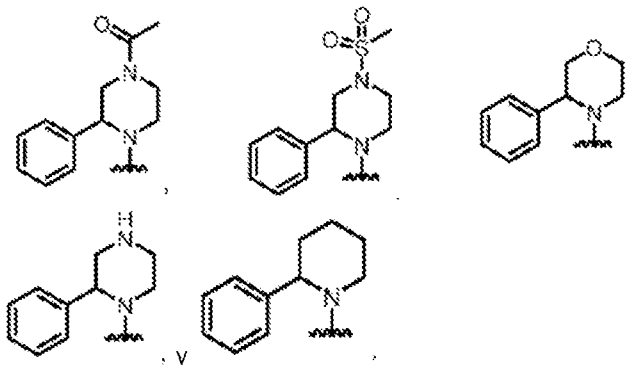
cada R_{17} es independientemente OH o -NR₆R₇; y

cada R_{18} , R_{19} y R_{20} se seleccionan independientemente para cada aparición del grupo que consiste H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -OC(O)NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NR₁₁C(O)OR₁₂, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -NR₁₁C(O)NR₁₂R₁₃, -(CH₂)_m-R₁₆, -(CH₂)_q-R₁₇, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_{14} ;

siempre que cuando R_8 está unido a un átomo de nitrógeno R_8 se selecciona de R_{21} , en donde R_{21} es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, o -S(O)₂R₁₁, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, o más R_{14} .

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



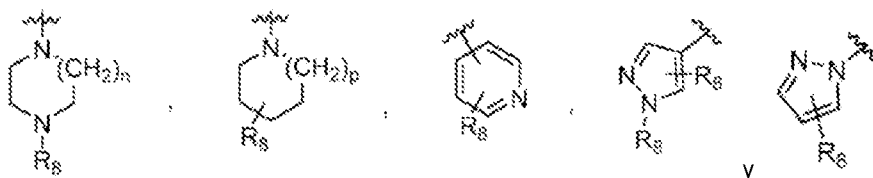
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X y Z son cada uno N.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y es $-C(O)NR_{11}R_{12}$ o un heterocicloalquilo o heteroarilo seleccionado de:



en donde:

n es 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

R₈ es H, alquilo de C₁₋₆, o $-(CH_2)_m-R_{16}$, o $-(CH_2)_q-R_{17}$;

m es 1, 2, 3, o 4;

q es 2, 3 o 4;

R₁₆ es $-CO_2H$ o $-C(O)NR_6R_7$; y

R₁₇ es OH o NR_6R_7 .

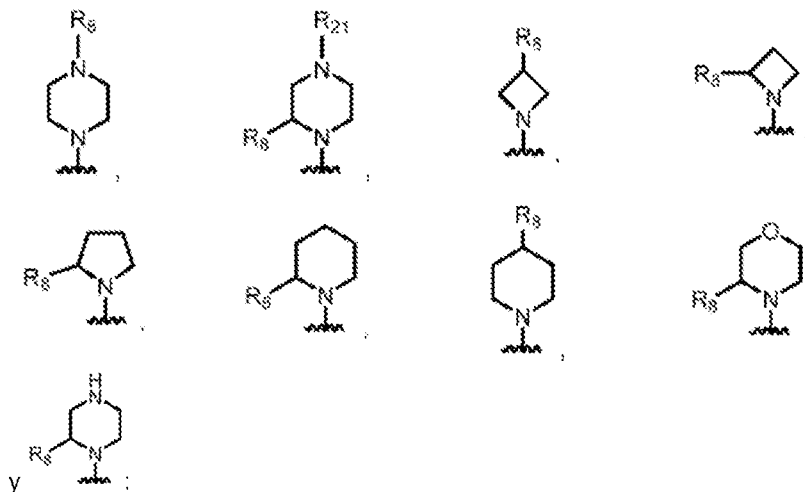
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, NR_6R_7 , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno incluido y L₁, forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



R₃ se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

R₄ es H;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₆;

cada R₇ es un grupo alquilo de C₁₋₆ independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R₈ independientemente seleccionados;

cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R₁₄ independientemente seleccionados;

cada R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $NR_{18}R_{19}$, $C(O)R_{18}$, $C(O)NR_{18}R_{19}$, y $S(O)_2R_{18}$, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_{15} independientemente seleccionados;

cada R_{15} es CH_3 o CN ;

cada R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ; y

cada R_{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ; y

R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

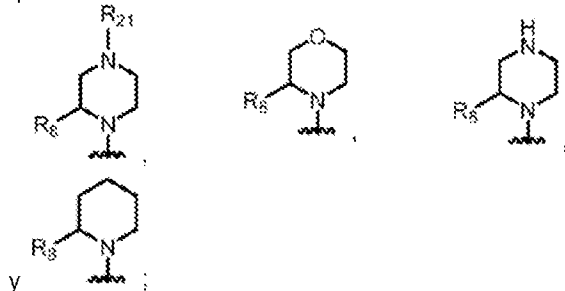
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es CH o N;

Z es CH o N; con la condición de que cuando X es CH, Z no sea también CH;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, NR_6R_7 , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo, y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno incluido y L_1 , forman un grupo heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en:



R_3 se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo, y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

R_4 es H;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_7 es un grupo alquilo de C_{1-6} independientemente seleccionado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_8 independientemente seleccionados;

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, OR_{11} , $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_{14} independientemente seleccionados;

cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

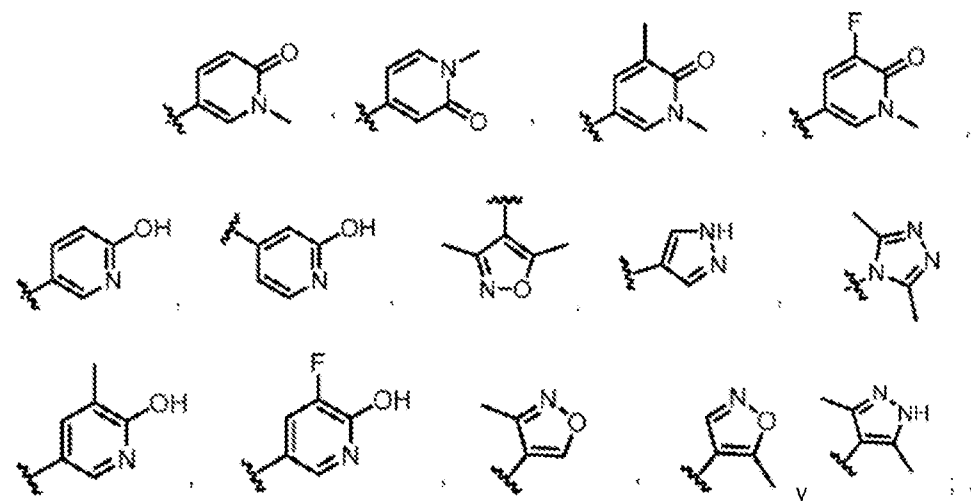
cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, OR_{18} , $NR_{18}R_{19}$, $C(O)R_{18}$, $C(O)NR_{18}R_{19}$, y $S(O)_2R_{18}$, en donde dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R_{15} independientemente seleccionados;

cada R_{15} es CH_3 o CN ;

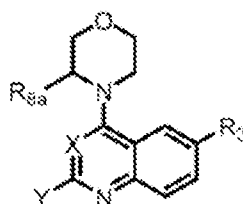
cada R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ;

cada R_{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-6} ; y

R_{21} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, o $-S(O)_2R_{11}$, en donde dicho alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y fenilo, está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.



9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula VI:



- o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde R_{8a} es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 R_{14} independientemente seleccionados.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_{8a} es fenilo, en donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, Me, Et, ciclopropilo, OMe, OEt, CF_3 , CN, NH_2 , $-NHC(O)-$ alquilo C_{1-4} , y $-NHC(O)-$ alqueno C_{1-4} .

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada al inhibir proteínas que contienen bromodominios que comprende la etapa de administrar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de la reivindicación 12, en donde el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe la actividad de proteínas que contienen bromodominios al inhibir la unión a proteínas acetiladas; opcionalmente en donde la proteína acetilada es una histona acetilada implicada en la regulación o disregulación de la expresión génica.

14. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación sistémica o de tejido, y respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo lipídico, fibrosis, e infecciones víricas; o

en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de línea media NUT humano, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide, leucemia mutante NPM1c, leucemia

linfoblástica de células T, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, neuroblastoma, sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cordoma, tumores neuroendocrinos, carcinoma de células de Merkel, cáncer de próstata, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, e infección por VIH.

- 5 15. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad o afección es una afección fibrótica;

10 opcionalmente en donde la afección fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis posoperatoria, formación de queloides, esclerodermia, fibrosis cardíaca, fibrosis quística, inflamación pulmonar, o fibrosis hepática;

opcionalmente en donde la afección fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.