



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 529**

51 Int. Cl.:
C07F 9/6512 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03782672 .4**
86 Fecha de presentación : **22.12.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1578755**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **Derivados de fosfonooxiquinazolina y su uso farmacéutico.**

30 Prioridad: **24.12.2002 EP 02293238**
02.06.2003 EP 03291315

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

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

72 Inventor/es: **Heron, Nicola Murdoch;**
Jung, Frederic Henri;
Pasquet, Georges René y
Mortlock, Andrew A.

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

ES 2 290 529 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fosfonooxiquinazolina y su uso farmacéutico.

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de quinazolina para uso en el tratamiento de ciertas enfermedades, en particular de una enfermedad proliferativa tal como cáncer, y en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento de la enfermedad proliferativa, a nuevos compuestos de quinazolina y a procedimientos para su preparación, así como a composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo.

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

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

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

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

55 De forma importante, también se ha demostrado que la abolición de la expresión y función de Aurora-A mediante tratamiento con oligonucleótido antisentido de estirpes celulares de tumores humanos (documentos WO 97/22702 y WO 99/37788) conduce a la detención del ciclo celular, y ejerce un efecto antiproliferativo en estas estirpes celulares tumorales. Adicionalmente, se ha demostrado que inhibidores de pequeñas moléculas de Aurora-A y Aurora-B tienen un efecto antiproliferativo en células tumorales humanas (Keen *et al.*, 2001, Poster #2455, Reunión Anual de Investigación de la Asociación Americana del Cáncer) como lo tiene la abolición selectiva de la expresión de Aurora-B sola mediante tratamiento con ARNs (Ditchfield *et al.*, 2003, *Journal of Cell Biology*, 161(2):267-280). Esto indica que la inhibición de la función de Aurora-A y/o Aurora-B tendrá un efecto antiproliferativo que puede ser útil en el tratamiento de tumores humanos y de otras enfermedades hiperproliferativas. Además, la inhibición de las quinasas de Aurora como enfoque terapéutico para estas enfermedades puede tener ventajas significativas sobre rutas de señalización selectoras de dianas aguas arriba del ciclo celular (por ejemplo, aquellas activadas por tirosina quinasas receptoras de factores de crecimiento, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) u otros receptores). Puesto que el ciclo celular está a la postre aguas abajo de todos estos diversos sucesos de

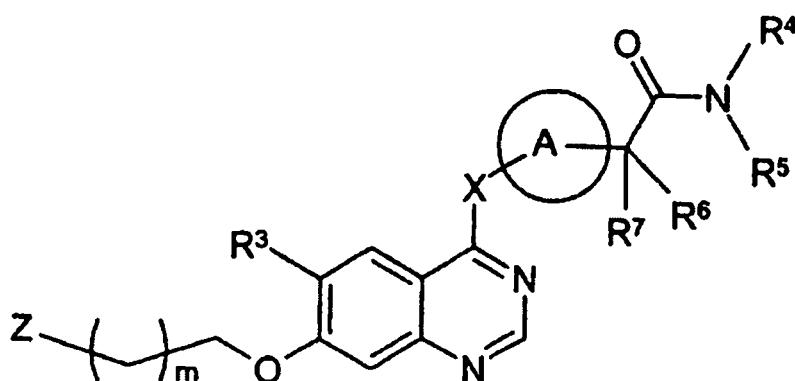
señalización, se predice que las terapias dirigidas contra el ciclo celular, tales como la inhibición de quinasas de Aurora, son activas a través de todas las células tumorales proliferantes, mientras que se predice que los enfoques dirigidos a moléculas de señalización específicas (por ejemplo, EGFR)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

Hasta ahora se ha propuesto un número de derivados de quinazolina para uso en la inhibición de diversas quinasas. Por ejemplo, los documentos WO 96/09294, WO 96/15118 y WO 99/06378 describen el uso de ciertos compuestos quinazolínicos como inhibidores de tirosina quinasas receptoras, que pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad proliferativa; y el documento WO 00/21955 describe ciertos derivados de quinazolina como inhibidores de los efectos de VEGF.

Los derivados de quinazolina también se han descrito para uso en la inhibición de la quinasa de Aurora-A. El documento WO 02/00649 describe un derivado de quinazolina que tiene un anillo heteroaromático de 5 miembros en el que el anillo es, en particular, diazol sustituido o tiofeno sustituido; y la Solicitud de Patente WO 03/055491 en trámite junto con la presente describe derivados de quinazolina que tienen un anillo de pirazol opcionalmente sustituido. Sin embargo, a pesar de los compuestos de los documentos WO 02/00649 y WO 03/055491, existe aún la necesidad de compuestos adicionales que tengan propiedades inhibitoras de la quinasa de Aurora.

Se ha tenido éxito encontrando una nueva serie de compuestos que inhiben los efectos de las quinasas de Aurora, y en particular de la quinasa de Aurora-A y/o Aurora-B, y que tienen ciertas propiedades que los hacen particularmente útiles a la hora de formular medicamentos para el tratamiento de una enfermedad. En particular, los compuestos tienen uso en el tratamiento de enfermedad proliferativa, tal como cáncer que aparece como tumores sólidos y tumores hematológicos, en la que se sabe que las quinasas de Aurora son activas, y especialmente en enfermedades tales como cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, pancreático o de vejiga, y renal, así como leucemias y linfomas.

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



fórmula (I)

en la que

A es heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales;

X es O, S, S(O), S(O)₂ o NR¹⁴;

m es 0, 1, 2 ó 3;

Z es un grupo seleccionado de -NR¹R², fosfonooxi, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ el cual está sustituido con fosfonooxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi, y un anillo de 4 a 7 miembros enlazado vía un átomo de carbono que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, anillo el cual puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con fosfonooxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄;

ES 2 290 529 T3

R¹ es un grupo seleccionado de -COR⁸, -CONR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está sustituido con fosfonooxi y opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi;

R² es un grupo seleccionado de hidrógeno, -COR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹ y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄, -S(O)_pR¹¹ (en el que p es 0, 1 ó 2) o fosfonooxi, o R² es un grupo seleccionado de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

o R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, anillo el cual puede estar saturado, insaturado o parcialmente saturado, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄;

R³ es un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -OR¹², -CHR¹²R¹³, -OC(O)R¹², -C(O)R¹², -NR¹²C(O)R¹³, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹²SO₂R¹³ y -NR¹²R¹³;

R⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, arilo y aril-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, metilo, etilo, ciclopropilo y etinilo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄;

R⁸ es alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi y opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi;

R⁹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄, S(O)_q (en el que q es 0, 1 ó 2) o fosfonooxi;

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y heterociclilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

ES 2 290 529 T3

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

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

Ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el o los grupos hidroxilo progenitores. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluye alcanoil C_{1-C₁₀}, por ejemplo formilo, acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituidos; alcoxi C_{1-C₁₀}-carbonilo (para dar ésteres de carbonatos de alquilo), por ejemplo etoxicarbonilo; dialquil(C_{1-C₄})-carbamoilo y *N*-(di-alquil(C_{1-C₄}))aminoetil)-*N*-alquil(C_{1-C₄})carbamoilo (para dar carbamatos); di-alquil(C_{1-C₄})-aminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes anulares en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquil(C_{1-C₄})aminometilo y di-(alquil(C_{1-C₄}))aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno anular, vía un grupo enlazante metilénico, a la posición 3 ó 4 del anillo benzofílico. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, R^AC(O)O-alquil(C_{1-C₆})-CO-, en el que R^A es, por ejemplo, benciloxi-alquilo (C_{1-C₄}), o fenilo. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(C_{1-C₄})piperazino-alquilo (C_{1-C₄}), piperazino-alquilo (C_{1-C₄}) y morfolino-alquilo (C_{1-C₄}).

En esta memoria descriptiva, el término genérico “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como “propilo”, son específicas para la versión de cadena lineal solamente, y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tales como “*terc*-butilo”, son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Se aplica una convención análoga a otros términos genéricos, por ejemplo “alquenilo” y “alquínilo”.

“Cicloalquilo” es un anillo alquílico saturado monocíclico, y “arilo” es un anillo aromático monocíclico o bicíclico.

Excepto que se especifique de otro modo, “heteroarilo” es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene 5 a 10 átomos anulares, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos anulares se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que un nitrógeno o azufre anular puede estar oxidado.

“Heterociclilo” es un anillo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado, que contiene 4 a 12 átomos, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos anulares se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno, anillo el cual puede estar enlazado mediante carbono o nitrógeno; en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-; en el que un átomo de nitrógeno o azufre anular está opcionalmente oxidado para formar el N-óxido o el o los S-óxidos; en el que un -NH anular está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y en el que un anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

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

Cuando los sustituyentes opcionales se escogen de “1 ó 2”, de “1, 2 ó 3”, o de “1, 2, 3 ó 4” grupos o sustituyentes, se entenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen de uno de los grupos especificados, es decir, todos los sustituyentes que son iguales, o los sustituyentes que se escogen de dos o más de los grupos especificados, es decir, los sustituyentes que no son iguales.

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

Los valores adecuados para cualquier grupo R (R¹ a R¹⁴), o cualquier parte o sustituyente para tales grupos, incluyen:

para alquilo C ₁₋₄ :	metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo y <i>terc</i> -butilo;
para alquilo C ₁₋₆ :	alquilo C ₁₋₄ , pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;
para alquenilo C ₂₋₄ :	vinilo, alilo y 1-propenilo;

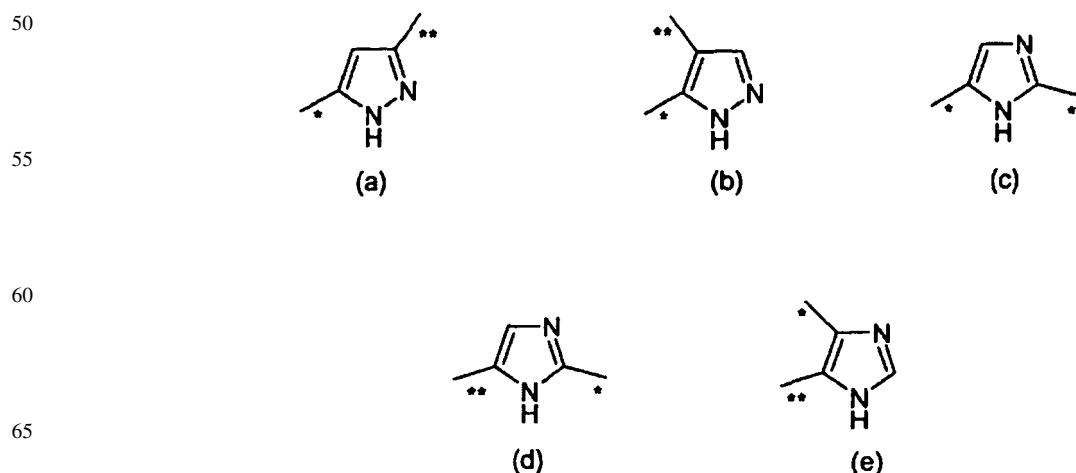
ES 2 290 529 T3

para alqueno C ₂₋₆ :	alqueno C ₂₋₄ , 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo y 4-hexenilo;
5 para alquino C ₂₋₄ :	etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 3-butinilo;
para alquino C ₂₋₆ :	alquino C ₂₋₄ , 2-pentinilo, hexinilo y 1-metilpent-2-inilo;
para cicloalquilo C ₃₋₆ :	ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
10 para cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ :	ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo;
para arilo:	fenilo y naftilo;
15 para aril-alquilo C ₁₋₄ :	bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo;
para halo:	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para alcoxi C ₁₋₄ :	metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;
20 para alcoxi C ₁₋₆ :	alcoxi C ₁₋₄ , pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi;
para heteroarilo:	piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinolilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y pirazinilo, y preferiblemente tiazolilo, piridilo, imidazolilo y pirimidinilo;
25 para heteroaril-alquilo C ₁₋₄ :	piridilmetilo, piridiletilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinilbutilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, quinolinilpropilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmetilo;
30 para heterociclilo:	furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzofurilo, piperidinilo, <i>N</i> -acetilpiperidinilo, <i>N</i> -metilpiperidinilo, <i>N</i> -formilpiperazinilo, <i>N</i> -mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, piranilo, dihidro-2 <i>H</i> -piranilo, tetrahydrofuranilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo y 3,4-dimetilendioxibencilo.

40 Se debe de observar que los ejemplos dados para los términos usados en la descripción no son limitantes.

Valores preferidos para A, X, m, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son los siguientes. Tales valores se pueden usar, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí.

45 En un aspecto de la invención, A es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo. En otros aspecto, A es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d) o (e):



ES 2 290 529 T3

en las que * es el punto de unión al grupo X de fórmula (I), y ** es el punto de unión al grupo (CR⁶R⁷) de fórmula (I). En un aspecto preferido, A es pirazolilo. En un aspecto más preferido, A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente.

- 5 En un aspecto de la invención, X es NR¹⁴, O o S. En otro aspecto, X es NR¹⁴. En aún otro aspecto, X es NH.
- En un aspecto de la invención, m es 1, 2 ó 3. En un aspecto, m es 1 ó 2. En otro aspecto, m es 0, 2 ó 3. En otro aspecto, m es 0, 1 ó 2. En aún otro aspecto, m es 1. En un aspecto adicional, m es 2.
- 10 En un aspecto de la invención, Z es -NR¹R² o un anillo saturado de 5 a 6 miembros, enlazado vía un átomo de carbono, que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, anillo el cual está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con fosfonooxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi. En otro aspecto, Z es -NR¹R².
- 15 En un aspecto de la invención, R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi. En otro aspecto, R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi y sustituido además con 1 ó 2 halo. En un aspecto adicional, R¹ es 2-fosfonooxietilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetiletilo, 2-fosfonooxi-2-metiletilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 3-fosfonooxipropilo y 4-fosfonooxibutilo. En aún otro aspecto, R¹ es 2-fosfonooxietilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetiletilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo o 3-fosfonooxipropilo. En aún otro aspecto, R¹ es 2-fosfonooxietilo.
- 20 En un aspecto de la invención, R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄. En otro aspecto, R² es hidrógeno, alilo, 2-propinilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, butilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2-metoxietilo.
- 25 En un aspecto de la invención, R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o -NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄. En otro aspecto de la invención, R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina, pirrolidina o piperazina que está sustituido con un grupo seleccionado de fosfonooxi, fosfonooximetilo, 2-fosfonooxietilo, *N*-etil-*N*-(2-fosfonooxietil)aminometilo y *N*-(2-fosfonooxietil)-aminometilo, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 metilo. En un aspecto adicional de la invención, R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman 4-(fosfonooximetil)piperidinilo, 2-(fosfonooximetil)pirrolidinilo, 4-(2-fosfonooxietil)-piperazinilo, 3-(fosfonooxi)pirrolidinilo, 3-(fosfonooxi)-piperidinilo, 2-[*N*-etil-*N*-(2-fosfonooxietil)aminometil]-pirrolidinilo, 4-(fosfonooxi)piperidinilo, 2-[*N*-(2-fosfonooxietil)aminometil]pirrolidinilo, 4-(2-fosfonooxietil)piperidinilo, 2-(2-fosfonooxietil)-pirrolidinilo y 2-(2-fosfonooxietil)piperidinilo. En aún otro aspecto, R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman 4-(fosfonooximetil)piperidinilo, 2-(fosfonooximetil)pirrolidinilo, 2-(2-fosfonooxietil)-pirrolidinilo y 3-(fosfonooxi)piperidinilo. En un aspecto adicional, R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman 2-(fosfonooximetil)pirrolidinilo.
- 30 En un aspecto de la invención, R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno. En un aspecto adicional, R³ es alcoxi C₁₋₄ o hidrógeno. En otro aspecto, R³ es metoxi. En otro aspecto, R³ es hidrógeno. En todavía otro aspecto, R³ es fluoro.
- 35 En un aspecto, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro. En otro aspecto, R⁴ es 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo y 2,5-difluorofenilo. En un aspecto adicional, R⁴ es 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo y 2,3-difluorofenilo. En un aspecto, R⁴ es 3-fluorofenilo. En un aspecto adicional, R⁴ es 3,5-difluorofenilo. En aún otro aspecto, R⁴ es 2,3-difluorofenilo.
- 40 En un aspecto de la invención, R⁵ es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R⁵ es hidrógeno.
- 45 En un aspecto de la invención, R⁶ es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En otro aspecto, R⁶ es hidrógeno.
- 50 En un aspecto de la invención, R⁷ es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En otro aspecto, R⁷ es hidrógeno.
- 55 En un aspecto, R⁸ es 2-fosfonooxietilo.
- 60 En un aspecto de la invención, R⁹ es hidrógeno, metilo o etilo.
- 65 En un aspecto de la invención, R¹⁰ es hidrógeno, metilo o etilo.
- En un aspecto de la invención, R¹¹ es hidrógeno, metilo o etilo.
- En un aspecto de la invención, R¹² es hidrógeno o metilo.
- En un aspecto de la invención, R¹³ es hidrógeno o metilo.

ES 2 290 529 T3

En un aspecto de la invención, R¹⁴ es hidrógeno o metilo.

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

5 A es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d) o (e) como se define anteriormente;

X es NH;

m es 0, 1, 2 ó 3;

10 Z es -NR¹R² o un anillo saturado de 5 a 6 miembros, enlazado vía un átomo de carbono, que contiene un átomo de nitrógeno, y que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, anillo el cual está sustituido en el carbono o nitrógeno con fosfonooxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi;

15 R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi;

R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

20 o R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o -NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄;

25 R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

30 R⁵ es hidrógeno o metilo; y

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

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

A es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d) o (e) como se define anteriormente;

40

X es NH;

m es 1, 2 ó 3;

45 Z es -NR¹R²;

R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi;

50 R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno;

55 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno o metilo; y

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

60

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

65

A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente;

X es NH;

ES 2 290 529 T3

m es 1, 2 ó 3;

Z es -NR¹R²;

5 R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi;

R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

10

R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

15

R⁵ es hidrógeno; y

R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

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

A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente;

25

X es NH;

m es 1 ó 2;

30

Z es -NR¹R²;

R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi;

R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

35

R³ es alcoxi C₁₋₄;

40

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno; y

R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

50

A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente;

X es NH;

55

m es 1, 2 ó 3;

Z es -NR¹R²;

R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi;

60

R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

65

R³ es hidrógeno;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

ES 2 290 529 T3

R⁵ es hidrógeno; y

R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

10 A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente;

X es NH;

m es 1 ó 2;

15 Z es NR¹R²;

R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi;

20 R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

R³ es fluoro;

25 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno; y

30 R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

A es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d) o (e) como se define anteriormente;

X es NH;

40 m es 0, 1 ó 2;

Z es -NR¹R²

45 R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, anillo el cual está sustituido con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o -NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄;

50 R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno o metilo; y

55 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

R⁸ es 2-fosfonooxietilo; y

60 R⁹ es hidrógeno, metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente;

ES 2 290 529 T3

X es NH;

m es 0, 1 ó 2;

5 Z es -NR¹R²;

R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en el que anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o -NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄;

R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno;

15 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno o metilo; y

20 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

R⁸ es 2-fosfonooxietilo; y

R⁹ es hidrógeno, metilo o etilo;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

30 A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente;

X es NH;

m es 0, 1 ó 2;

35 Z es -NR¹R²;

R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en el que anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o -NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄;

45 R³ es alcoxi C₁₋₄;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno; y

50 R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

R⁸ es 2-fosfonooxietilo; y

R⁹ es hidrógeno, metilo o etilo;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

60 A es un grupo de fórmula (a) como se define anteriormente;

X es NH;

65 m es 0, 1 ó 2;

Z es -NR¹R²

ES 2 290 529 T3

R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en el que anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o -NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno; y

R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

R⁸ es 2-fosfonooxietilo; y

R⁹ es hidrógeno, metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, un compuesto preferido de la invención es cualquier compuesto seleccionado de:

Dihidrogenofosfato de {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)-amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]-etilo;

ES 2 290 529 T3

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etil]o;

5 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)-amino]etil]o;

Dihidrogenofosfato de 2-{{3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil]o;

10 Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclobutilmetil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etil]o;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](3,3,3-trifluoropropil)amino]etil]o;

15 Dihidrogenofosfato de 2-{{alil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil]o;

20 Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclobutil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil]o;

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclopentil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etil]o;

25 Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclopropil}[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil]o;

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclopropilmetil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etil]o; y

30 Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclobutil}[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil]o;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

Un compuesto más preferido de la invención es cualquier compuesto seleccionado de:

40 Dihidrogenofosfato de 2-{{4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)metil]piperidin-1-il}etil]o;

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

45 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]etil]o;

Dihidrogenofosfato de 3-{{3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutil]o;

50

Dihidrogenofosfato de 2-{{(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}etil]o;

55 Dihidrogenofosfato de 2-{{(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}etil]o;

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

60 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etil]o;

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

65

Dihidrogenofosfato de 2-{{(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}etil]o;

ES 2 290 529 T3

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

5 Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;

10 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-2-metilpropilo];

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

15 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

20 Dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo];

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo;

25 Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etilo];

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etilo;

30 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo];

35 Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo; y

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto adicional preferido es:

45 Dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Un compuesto más preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

Dihidrogenofosfato de {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo;

55 Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)-propil]pirrolidin-2-il}metilo;

60 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo;

65 Dihidrogenofosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]-piperidin-3-ilo;

ES 2 290 529 T3

Dihidrogenofosfato de 2-{{3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil}amino}etil};

5 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](3,3,3-trifluoropropil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil}amino}etil};

10 Dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil}amino}etil};

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo};

15 Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil}amino}etil};

20 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil}(etil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de 2-{{3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil}amino}-2-metilpropilo};

25 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quimazolin-7-il}oxi)propil}(propil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo};

30 Dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil}(etil)amino}propilo};

35 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil}(2-metoxietil)amino}etil]; y

Dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil}amino}etil};

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto adicional preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

45 Dihidrogenofosfato de {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo};

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo};

50 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil}(isobutil)amino}etil];

55 Dihidrogenofosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil}amino}-etil};

Dihidrogenofosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-3-ilo};

60 Dihidrogenofosfato de 2-{{3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil}amino}etil};

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](3,3,3-trifluoropropil)amino}etil];

65 Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil}amino}etil}; y

ES 2 290 529 T3

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil};

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Otro compuesto preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

10 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de 2-((2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etil);

15 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil];

20 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](3,3,3-trifluoropropil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil}; y

25 Dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil};

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Un compuesto particularmente preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

35 Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil};

40 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-2-metilpropilo];

45 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

50 Dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo]; y

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino}etil];

55

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto de la invención especialmente preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

60

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil};

65 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino}etil];

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-2-metilpropilo];

ES 2 290 529 T3

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

5 Dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo; y

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto adicional preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

15 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;

20 Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

25 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo; y

30 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]-etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

Un compuesto adicional preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;

40

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

45 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo; y

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro compuesto más preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

55 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

60 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de ((2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

65 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo;

ES 2 290 529 T3

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

5 Dihidrogenofosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

10 Dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo;

15 Dihidrogenofosfato de 2-{(ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo;

20 Dihidrogenofosfato de 2-{4-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)metil]piperidin-1-il}etilo;

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

25 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]etilo;

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

30 Dihidrogenofosfato de 2-{(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}etilo;

35 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

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

40 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

45 Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

50 Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etilo;

55 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo; y

60 Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

ES 2 290 529 T3

Un compuesto particularmente preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

5

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il]metilo;

10

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo;

15

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)-amino]-etilo;

20

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclobutilmetil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

25

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo; y

30

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclopropilmetil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo;

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Todavía otro compuesto preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

40

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]-etilo;

45

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo;

50

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)-amino]etilo;

55

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclobutilmetil}[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

60

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-etilo; y

65

ES 2 290 529 T3

Dihidrogenofosfato de 2-((ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino)-etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Otro compuesto preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

10 Dihidrogenofosfato de 2-{{4-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)metil]piperidin-1-il}etilo;

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

15 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]etilo;

20 Dihidrogenofosfato de 3-{{3-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{2*S*}-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}etilo;

25 Dihidrogenofosfato de {{2*R*}-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

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

30 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

35 Dihidrogenofosfato de {{2*S*}-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

40 Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etilo;

45 Dihidrogenofosfato de {{2*R*}-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo; y

50 Dihidrogenofosfato de {{2*S*}-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55

Todavía otro compuesto preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

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

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]etilo;

65 Dihidrogenofosfato de 3-{{3-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo;

ES 2 290 529 T3

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

5 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo;

10 Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etilo; y

15 Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

Un compuesto particularmente preferido además es cualquier compuesto seleccionado de:

25 Dihidrogenofosfato de {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

30 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

35

Dihidrogenofosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-3-ilo;

40 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}etilo;

45 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

50

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

55 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo; y

60 Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

ES 2 290 529 T3

Una realización adicional de la invención comprende uno cualquiera de:

- 5 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]metoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino}propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(butil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 15 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 20 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 25 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil (2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 30 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 35 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 40 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)-(propil)amino]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[etil (2-hidroxietil)amino]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 45 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)-(metil)amino]butoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 50 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;
- 55 2-{3-[(7-{3-[etil(3-hidroxi)propil]amino}propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida; y
- 60 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 En los ejemplos se pueden encontrar rutas sintéticas para cualquiera de los compuestos.

ES 2 290 529 T3

Un compuesto preferido de esta realización es cualquier compuesto seleccionado de:

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

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

10 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]-propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

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

15 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(propil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

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

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[etil(2-hidroxietil)-amino]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

25 2-{3-[(7-{3-[etil(3-hidroxipropil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida; y

30 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

Otro compuesto preferido es cualquier compuesto seleccionado de:

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

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

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

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

50 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

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

55

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

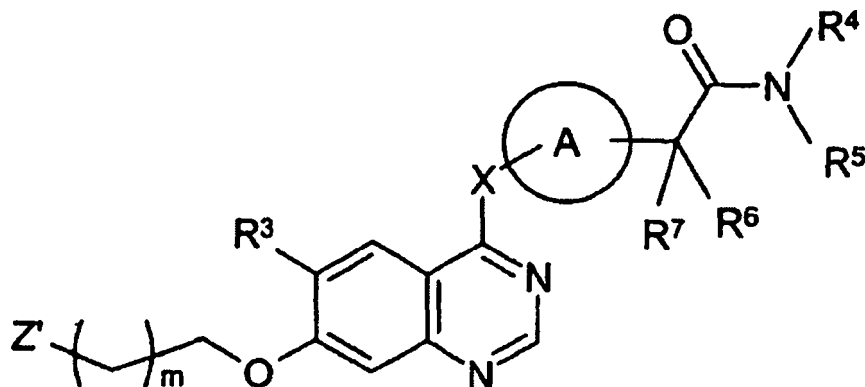
60 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento el cual comprende convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) mediante fosforilación de un grupo hidroxilo apropiado:



fórmula (II)

en la que A, X, m, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son como se definen para la fórmula (I); y Z' es un grupo seleccionado de -NR¹R², hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ el cual está sustituido con hidroxilo, o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, y un anillo de 4 a 7 miembros, enlazado vía un átomo de carbono, que contiene un átomo de nitrógeno, y que contiene opcionalmente otro átomo de nitrógeno, anillo el cual puede estar saturado, insaturado o parcialmente saturado, en el que el anillo está sustituido en el carbono o en el nitrógeno con hidroxilo o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además en el carbono o en el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄; R¹ es un grupo seleccionado de -COR⁸, -CONR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está sustituido con hidroxilo y opcionalmente está sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi; R² es un grupo seleccionado de hidrógeno, -COR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹ y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄, o -S(O)_pR¹¹ (en el que p es 0, 1 ó 2) o hidroxilo, o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

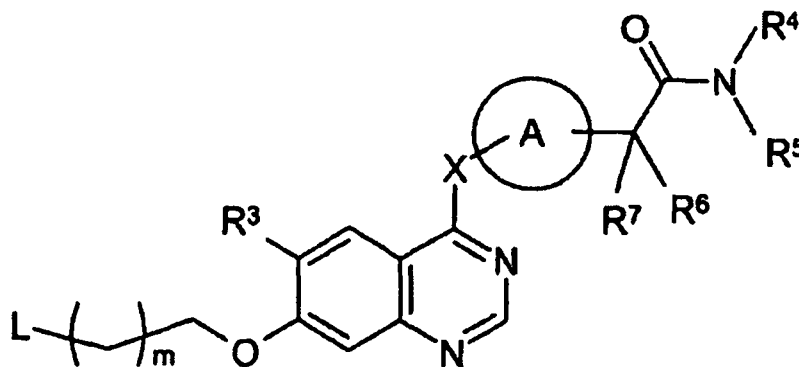
o R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional que puede estar saturado, insaturado o parcialmente saturado, en el que el anillo está sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, o NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además en el carbono o en el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄; y en el que R⁸ es alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi;

y después, si es necesario:

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

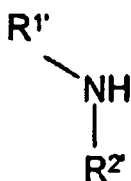
La fosforilación se puede realizar adecuadamente mediante tratamiento con 1H-tetrazol (o un sustituto adecuado tal como 5-etiltetrazol o hidrocloreuro de piridinio) y fosforamidito de di-*tert*-butilo y dietilo o fosforamidito de dibencilo y dietilo, a 5 hasta 35°C en una atmósfera inerte durante 30 minutos hasta 4 horas, seguido del tratamiento con un agente oxidante tal como ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) o peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, a -10 hasta 25°C durante 2 hasta 18 horas. La desprotección de los grupos *tert*-butilo para producir el grupo fosfato es necesaria como una etapa final con estos reactivos, y se puede lograr fácilmente por tratamiento con ácido clorhídrico 4,0 N en 1,4-dioxano a 10 hasta 35°C durante 12 hasta 18 horas.

Este procedimiento puede comprender además un método para la preparación de un compuesto de fórmula (II) en la que Z' es -NR^{1'}R^{2'}, método el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III), en la que L es un grupo saliente tal como halo (por ejemplo, cloro):



fórmula (III)

con una amina de fórmula (IV):

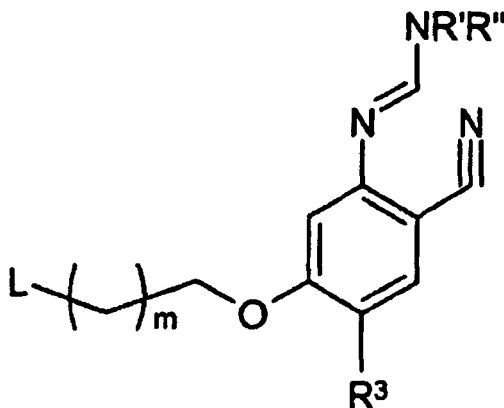


fórmula (IV)

Las condiciones de reacción adecuadas para este método incluyen calentar un compuesto de fórmula (III) con un exceso de amina de fórmula (IV) en un disolvente inerte, tal como dimetilacetamida, con o sin adición de un catalizador adecuado (tal como yoduro de *tetra-n*-butilamonio o yoduro de potasio) a una temperatura de 50 hasta 100°C durante 12 hasta 72 horas. En un procedimiento alternativo, el grupo saliente L en la fórmula (III) puede ser un carboxaldehído, y la reacción con la amina (IV) se puede llevar a cabo en condiciones reductoras usando un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio.

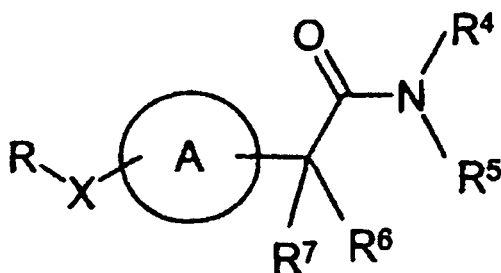
Las aminas de fórmula (IV) son conocidas en la técnica, o se pueden preparar por la persona experta usando métodos conocidos en la técnica.

El procedimiento puede comprender además un método para la preparación de un compuesto de fórmula (III) en la que X es NR¹⁴, método el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), en la que R' y R'' son grupos alquilo, tales como metilo y etilo, y L es como se define en relación con la fórmula (III):



fórmula (V)

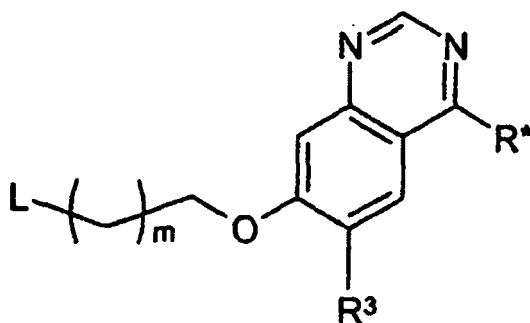
con un compuesto de fórmula (VI) en la que R puede ser hidrógeno o un grupo tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o tritilo:



fórmula (VI)

20 tal reacción se puede lograr en un intervalo de condiciones descritas en la bibliografía, tal como calentando un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente tal como ácido acético a una temperatura de 100 hasta 130°C durante 2 hasta 18 horas.

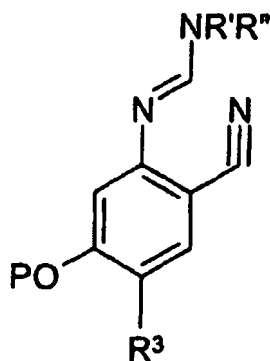
25 Como alternativa, el procedimiento puede comprender además un método para la preparación de un compuesto de fórmula (III) en la que X es NR¹⁴, O o S, método el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII), en la que R* es un grupo saliente, tal como halo (por ejemplo, cloro):



fórmula (VII)

45 con un compuesto de fórmula (VI) en la que R es hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o tritilo. Tal reacción se puede lograr en un intervalo de condiciones descritas en la bibliografía, tal como calentando un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente tal como isopropanol o dimetilacetamida, en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico, a una temperatura de 80 hasta 100°C durante 2 hasta 6 horas. Como alternativa, la reacción se puede efectuar usando una base tal como hidruro de sodio, llevando a cabo la reacción en un disolvente inerte tal como dimetilformamida a una temperatura de 50 hasta 80°C durante 2 hasta 6 horas.

50 Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIII) en la que P es un grupo protector de hidroxilo, tal como bencilo:



fórmula (VIII)

ES 2 290 529 T3

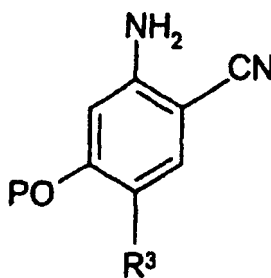
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX), en la que L' es un grupo saliente tal como halo (por ejemplo, bromo), y L es como se define en relación con la fórmula (III):



fórmula (IX)

15 Tal reacción se puede lograr (después de la eliminación del grupo protector usando un método seleccionado entre aquellos ya descritos en la bibliografía) en un intervalo en condiciones descritas en la bibliografía, tal como calentando un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX) en presencia de un catalizador, tal como carbonato de cesio, en un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura de 80 hasta 100°C durante 1 hasta 4 horas.

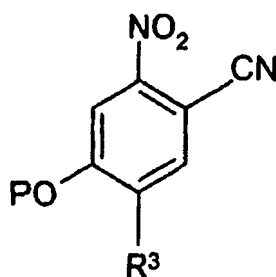
20 Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X), en la que P es como se define en relación con la fórmula (VIII):



35 fórmula (X)

40 con un acetal apropiado, tal como el acetal dimetílico de la *N,N*-dimetilformamida. La reacción se efectúa de forma adecuada en un disolvente orgánico, tal como tolueno o benceno, a temperatura elevada, convenientemente a la temperatura de reflujo del disolvente.

45 Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos o se pueden preparar por la persona experta usando métodos convencionales. En particular, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar reduciendo el nitrocompuesto correspondiente de fórmula (XI), en la que P es como se describe en relación con la fórmula (VIII):



60 fórmula (XI)

65 Las condiciones de reacción adecuadas se describen más adelante.

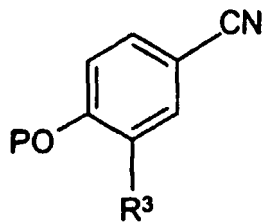
ES 2 290 529 T3

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden obtener nitrando un compuesto de fórmula (XII), en la que P es como se define con relación a la fórmula (VIII)

5

10

15



fórmula (XII)

20

por ejemplo, usando ácido nítrico como el agente nitrante. Nuevamente, las condiciones de reacción adecuadas se ilustran más abajo.

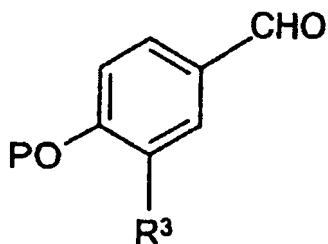
25

El nitrilo de fórmula (XII) se puede derivar haciendo reaccionar el aldehído correspondiente de fórmula (XIII) con hidroxilamina según se ilustra aquí en lo sucesivo:

30

35

40



fórmula (XIII)

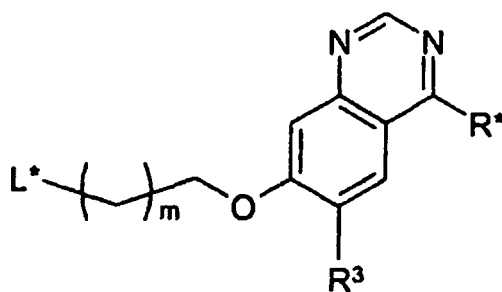
45

El procedimiento puede comprender además un método para la preparación de un compuesto según la fórmula (VII), método el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)

50

55

60



fórmula (XIV)

65

en la que L* es un grupo hidroxilo, con un agente clorante adecuado, tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o pentacloruro de fósforo. Nuevamente, las condiciones de reacción adecuadas se ilustran más abajo.

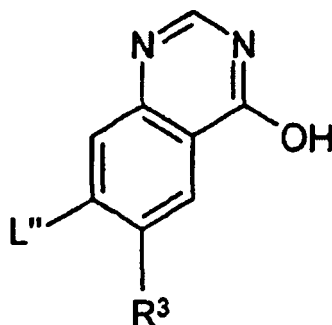
ES 2 290 529 T3

Los compuestos de fórmula (XIV) son compuestos conocidos, o se pueden preparar por la persona experta usando métodos convencionales. En particular, los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV), en la que L'' es un grupo saliente tal como halo (fluoro)

5

10

15



20

fórmula (XV)

con un compuesto de fórmula (XVI), en la que L* es un grupo hidroxil:

25

30



35

fórmula (XVI)

Las condiciones de reacción adecuadas se ilustran más abajo.

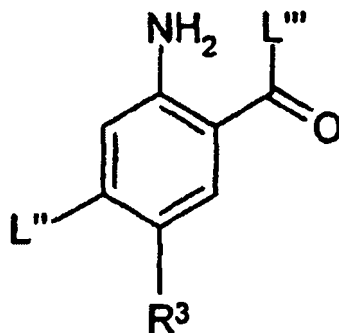
40

Los compuestos de fórmula (XV) son compuestos conocidos o se pueden preparar por la persona experta usando métodos convencionales. En particular, los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) (en la que L'' es un grupo saliente tal como halo (fluoro), y L''' es un grupo alcoxi o hidroxil) con formamida pura, a temperatura de 140 hasta 200°C durante 3 hasta 6 horas.

45

50

55



60

fórmula (XVII)

65

Las condiciones de reacción adecuadas se ilustran más abajo.

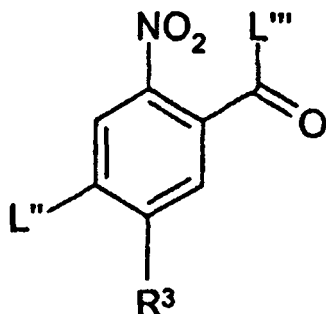
Los compuestos de fórmula (XVII) son compuestos conocidos o se pueden preparar por la persona experta usando métodos convencionales. En particular, los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar reduciendo un com-

puesto de fórmula (XVIII) (en la que L'' es un grupo saliente tal como halo (fluoro), y L''' es un grupo alcoxi o hidroxilo) usando un agente reductor tal como ditionito de sodio en un sistema de disolventes de agua:diclorometano, a temperatura ambiente durante 1 hasta 3 horas.

5

10

15



20

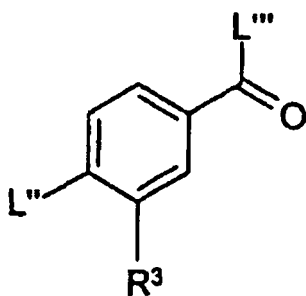
fórmula (XVIII)

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden obtener nitrando un compuesto de fórmula (XIX) en la que L'' y L''' son como se definen en relación con la fórmula (XVIII)

25

30

35



40

fórmula (XIX)

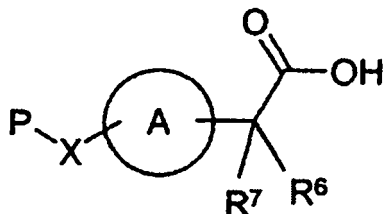
por ejemplo, usando ácido nítrico como el agente nitrante. Nuevamente, las condiciones de reacción adecuadas se ilustran más abajo.

45

El procedimiento puede comprender además un método para la preparación de un compuesto según la fórmula (VI) en la que X es NR⁴, O o S, método el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX), en la que P es un grupo protector adecuado:

50

55



60

fórmula (XX)

65

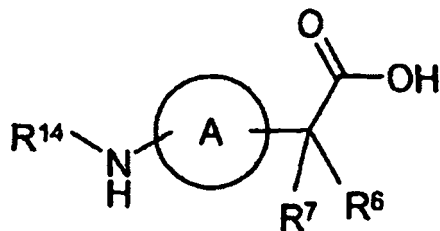
con una amina de fórmula HNR⁴R⁵ en presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y diisopropiletilamina en un disolvente (tal como dimetilacetamida) en condiciones inertes y anhidras.

ES 2 290 529 T3

Un compuesto de fórmula (XX) en la que X es NR¹⁴ y P es COOR se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXI):

5

10



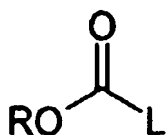
15

fórmula (XXI)

20

con un compuesto de fórmula (XXII) en la que L es un grupo saliente apropiado:

25



30

fórmula (XXII)

35

Los reactivos y condiciones de reacción adecuados para esta reacción incluyen el uso de dicarbonato de di(*tert*-butilo) y trietilamina en tetrahidrofurano a 0°C en una atmósfera de nitrógeno.

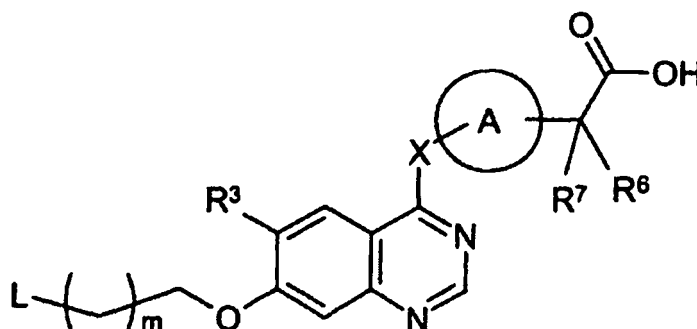
40

Un compuesto de fórmula (III) también se puede preparar (tras la desprotección) a partir de un compuesto de fórmula (XX) haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en un intervalo de condiciones descrito en la bibliografía, tal como calentando la mezcla de reacción en un disolvente tal como ácido acético a una temperatura de 100 hasta 130°C durante 2 hasta 18 horas. El producto, un compuesto de fórmula (XXIII):

45

50

55



fórmula (XXIII)

60

se puede hacer reaccionar entonces con una amina de fórmula HNR⁴R⁵ en presencia de un agente de acoplamiento (tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio) y diisopropiletilamina en un disolvente (tal como dimetilacetamida) en condiciones inertes y anhidras.

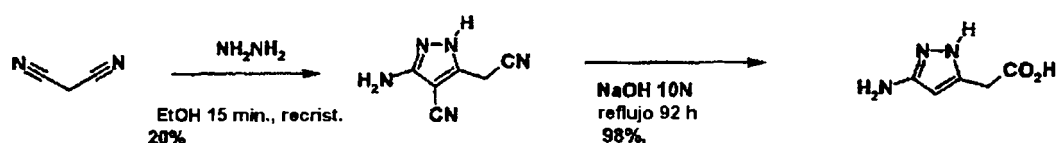
65

Además, un compuesto de fórmula (XXIII) también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto desprotegido de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (VII) en un intervalo de condiciones descrito en la bibliografía, tal como calentando la mezcla de reacción en un disolvente tal como isopropanol o dimetilacetamida, en presencia

ES 2 290 529 T3

de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico, a una temperatura de 80 hasta 100°C durante 2 hasta 6 horas. Como alternativa, la reacción se puede efectuar usando una base tal como hidruro de sodio, llevando a cabo la reacción en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, a una temperatura de 50 hasta 80°C durante 2 hasta 6 horas.

Los compuestos de fórmula (XXI), que comprenden un anillo heteroaromático, se obtienen según la bibliografía. Sin embargo, con fines ilustrativos, cuando A es un anillo de pirazol, un compuesto de fórmula (XXI) se puede preparar según el siguiente esquema:



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

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

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

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

ES 2 290 529 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 290 529 T3

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

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

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

Las formulaciones de supositorios se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado, el cual es sólido a temperaturas normales, pero es líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

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

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

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

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

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. Se proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento. También se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasa. En particular, se prevé que puede ser beneficiosa la inhibición de Aurora-A quinasa y/o Aurora-B quinasa. Preferiblemente, es beneficiosa la inhibición de Aurora-B quinasa. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene además uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, pancreático o de vejiga y renal, o leucemias o linfomas.

Adicionalmente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente tal como el hombre mediante terapia. Según este aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar un ser humano que sufre una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasa, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, se prevé que puede ser beneficiosa la inhibición de Aurora-A quinasa y/o Aurora-B quinasa. Preferiblemente, es beneficiosa la inhibición de Aurora-B quinasa. Se proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el método de tratamiento de un ser humano que padece una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, pancreático o de vejiga y renal, o leucemias o linfomas, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesi-

te una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasas. En particular, se prevé que puede ser beneficiosa la inhibición de Aurora-A quinasa y/o Aurora-B quinasa. Preferiblemente, es beneficiosa la inhibición de Aurora-B quinasa. En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativa tales como cáncer, y en particular cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, pancreático o de vejiga y renal, o leucemias o linfomas.

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

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

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

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiaurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasas, inhibidores de tirosina quinasas e inhibidores de serina-treonina quinasas, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de tirosina quinasas de la familia de EGFR, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor del crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha v\beta 3$ de integrina y angiostatina);
- (vi) agentes que dañan la vasculatura, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

ES 2 290 529 T3

- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que van dirigidas contra las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 or BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia de profármaco y enzima dirigida por genes), tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- (ix) enfoques inmunoterapéuticos, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan estirpes celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Además, se puede usar un compuesto de la invención en combinación con uno o más inhibidores del ciclo celular. En particular, con inhibidores del ciclo celular que inhiben bub1, bubR1 o CDK. Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aceptado.

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

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

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de serina-treonina quinasa de las Aurora quinasa, en particular Aurora-A y/o Aurora-B, y de este modo inhiben la proliferación celular y el sitio celular. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos expuestos a continuación. Aunque no se desea estar atados por restricciones teóricas, se cree que los compuestos de fórmula (I) descritos aquí pueden actuar como profármacos. En los procedimientos (c) y (d) expuestos más abajo, se cree que un grupo fosfonooxi presente en el compuesto de fórmula (I) se escinde *in situ* para producir un grupo hidroxilo, y que tal escisión es necesaria para la actividad en estos ensayos.

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

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de serina-treonina quinasa. El ADN que codifica Aurora-A se puede obtener mediante síntesis génica total, o mediante clonación. Este ADN se puede expresar entonces en un sistema de expresión adecuado para obtener un polipéptido con actividad de serina-treonina quinasa. En el caso de Aurora-A, la secuencia codificante se aisló de ADNc mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y se clonó en los sitios de las endonucleasas de restricción BamH1 y Not1 del vector de expresión de baculovirus pFastBac HTc (Gibco BRL/Life technologies). El cebador de PCR de 5' contenía una secuencia de reconocimiento para la endonucleasa de restricción BamHI en 5' con respecto a la secuencia codificante de Aurora-A. Esto permitió la inserción del gen de Aurora-A en el marco con los 6 restos de histidina, una región espaciadora y el sitio de escisión de proteasa rTEV codificada por el vector pFastBac HTc. El cebador de PCR de 3' sustituyó al codón de parada de Aurora-A con secuencia codificante adicional seguido de un codón de parada y una secuencia de reconocimiento para la endonucleasa de restricción Not1. Esta secuencia codificante adicional (5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') codificó la secuencia polipeptídica YPYDVPDYAS. Esta secuencia, derivada de la proteína de hemaglutinina del virus de la gripe, se usa frecuentemente como una secuencia de epítipo de etiqueta que se puede identificar usando anticuerpos monoclonales específicos. Por lo tanto, el vector pFastBac recombinante codificó una proteína de Aurora-A etiquetada N-terminalmente con 6 his y etiquetada C-terminalmente con un epítipo de hemaglutinina del virus de la gripe. Los detalles de los métodos para el ensamblaje de moléculas de ADN recombinante se pueden encontrar en textos estándares, por ejemplo Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press y Ausubel *et al.*, 1999, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons Inc.

La producción de virus recombinante se puede realizar siguiendo el protocolo del fabricante de GibcoBRL. De forma resumida, el vector pFastBac-1 que porta el gen de Aurora-A se transformó en células DH10Bac de *E. coli* que contienen el genoma de baculovirus (ADN bacmid) y, vía un suceso de transposición en las células, se transpuso directamente en el ADN bacmid una región del vector pFastBac que contiene el gen de resistencia a gentamicina

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

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

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

En este ensayo, los compuestos de la invención dieron una inhibición del 50% de la actividad enzimática a concentraciones de 0,3 nM hasta 1000 nM, y en particular el compuesto 5 en la Tabla 1 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 5,5 nM.

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

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

Para la expresión a gran escala de la actividad de Aurora-B quinasa, se hicieron crecer células de insecto Sf21 a 28°C en medio TC100 suplementado con 10% de suero fetal de ternera (Viralex) y 0,2% de F68 Pluronic (Sigma) en

ES 2 290 529 T3

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

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

En este ensayo, los compuestos de la invención dieron una inhibición del 50% de la actividad enzimática a concentraciones de 0,3 nM hasta 1000 nM, y en particular el compuesto 5 en la Tabla 1 dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática a una concentración de 1,6 nM.

(c) Ensayo de proliferación celular *in vitro*

Este y otros ensayos se pueden usar para determinar la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir el crecimiento de estirpes de células de mamífero adherentes, por ejemplo la estirpe celular tumoral humana SW620 (ATCC CCL-227). Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la incorporación del análogo de timidina, 5'-bromo-2'-desoxi-uridina (BrdU) en ADN celular. Se sembraron típicamente SW620 u otras células adherentes a 1×10^5 células por pocillo en medio L-15 (GIBCO) más 5% de suero fetal de ternera, 1% de L-glutamina (100 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$) en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejidos en los 96 pocillos (Costar), y se dejaron adherir toda la noche. Al siguiente día, las células se dosificaron con un compuesto (diluido a partir de una disolución madre de 10 mM en DMSO usando L-15 (con 5% de FCS, 1% de L-glutamina). En cada placa se incluyeron pocillos de control no tratados y pocillos que contienen un compuesto conocido que se sabe que dan una inhibición del 100% de la incorporación de BrdU. Después de 48 horas en presencia/ausencia de compuesto de ensayo, se determinó la capacidad de las células para incorporar BrdU durante un período de marcado de 2 horas, usando un kit de ELISA de BrdU de proliferación celular de Boehringer (Roche) (catálogo n° 1647229) según las directrices del fabricante. De forma resumida, se añadieron 15 μl de reactivo de marcaje de BrdU (diluido 1:100 en medio L-15, 5% de FCS, 1% de L-glutamina) a cada pocillo, y la placa se devolvió a una incubadora humidificada (+5% de CO_2) a 37°C , durante 2 horas. Después de las 2 horas, el reactivo de marcaje se eliminó decantándolo y colocando el contenido de la placa sobre una toallita de papel. Se añadió disolución FixDenat (50 μl por pocillo), y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos con agitación. La disolución de FixDenat se eliminó mediante decantación y colocando el contenido de la placa invertida sobre una toallita de papel. La placa se lavó entonces una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS), y se añadieron 100 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ de disolución de anticuerpo anti-BrdU-POD (diluida 1:100 en tampón de dilución de anticuerpo). La placa se incubó entonces a temperatura ambiente con agitación durante 90 minutos. El anticuerpo anti-BrdU-POD no unido se eliminó por decantación y lavando la placa 4 veces con PBS antes de secarla. Se añadió disolución de sustrato de TMB (100 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$), y se incubó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente con agitación, hasta que apareció un cambio de color. Después se determinó la densidad óptica de los pocillos a una longitud de onda de 690 nm, usando un lector de placas Titertek Multiscan. Los valores procedentes del

ES 2 290 529 T3

compuesto tratado, no tratado y de los controles de una inhibición del 100% se usaron para determinar el intervalo de dilución de un compuesto de ensayo que dio una inhibición del 50% de la incorporación de BrdU. Los compuestos de la invención son activos a 0,3 nM hasta 10000 nM en este ensayo, y en particular el compuesto 5 en la tabla 1 fue activo a 0,1 nM.

5

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

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

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

35

Los compuestos de la invención son activos en este ensayo a 0,3 nM hasta 10000 nM.

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

40

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

45

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

50

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

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

55

(v) las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron generalmente mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente de protón) (RMN) y espectral de masas; los valores de los desplazamientos químicos de la resonancia magnética protónica se midieron en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO d₆) (excepto que se establezca de otro modo) en la escala delta (ppm campo abajo de tetrametilsilano), usando uno de los siguientes cuatro instrumentos

60

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

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

65

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

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

ES 2 290 529 T3

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

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

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

15 Columna: Waters Symmetry C18 3,5 μm 4,6x50 mm
 Disolvente A: H₂O
 Disolvente B: CH₃CN
20 Disolvente C: Metanol + 5% de HCOOH
 Caudal: 2,5 ml/min.
25 Tiempo del experimento: 5 minutos con un gradiente de 4,5 minutos desde 0-100% de disolvente C
 Longitud de onda: 254 nm, anchura de banda 10 nm
 Detector de masas: ZMD Micromass
30 Volumen de inyección: 0,005 ml

35 (viii) la LCMS analítica para compuestos que no se habían preparado mediante síntesis robótica se realizó en un sistema Waters Alliance HT, usando lo siguiente, y se da como tiempo de retención (RT) en minutos:

 Columna: 2,0 mm x 5 cm Phenomenex Max-RP 80A
40 Disolvente A: Agua
 Disolvente B: Acetonitrilo
 Disolvente C: Metanol/1% de ácido fórmico, o Agua/1% de ácido fórmico
45 Caudal: 1,1 ml/min.
 Tiempo del experimento: 5 minutos con un gradiente de 4,5 minutos desde 0-95% de B + constante para 5% de disolvente C
50 Longitud de onda: 254 nm, anchura de banda 10 nm
 Volumen de inyección: 0,005 ml
55 Detector de masas: Micromass ZMD

(ix) la cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC) preparativa se realizó en:

60 - un instrumento de LCMS preparativa Waters, con el tiempo de retención (RT) medido en minutos:

 Columna: β -basic Hypercil (21x100 mm) 5 μm
65 Disolvente A: Agua/0,1% de carbonato de amonio
 Disolvente B: Acetonitrilo

ES 2 290 529 T3

Caudal: 25 ml/min.
Tiempo del experimento: 10 minutos con un gradiente de 7,5 minutos desde 0 a 100% de B
5 Longitud de onda: 254 nm, anchura de banda 10 nm
Volumen de inyección: 1 - 1,5 ml
Detector de masas: Micromass ZMD

10

- un instrumento de HPLC preparativa Gilson, con el tiempo de retención (RT) medido en minutos:

15

Columna: 21 mm x 15 cm Phenomenex Luna2 C 18

Disolvente A: Agua + 0,2% de ácido trifluoroacético

Disolvente B: Acetonitrilo + 0,2% de ácido trifluoroacético

20

Caudal: 21 ml/min.

Tiempo del experimento: 20 minutos con diversos gradientes de 10 minutos desde 5 a 100% de B

25

Longitud de onda: 254 nm, anchura de banda 10 nm

Volumen de inyección: 0,1 - 4,0 ml

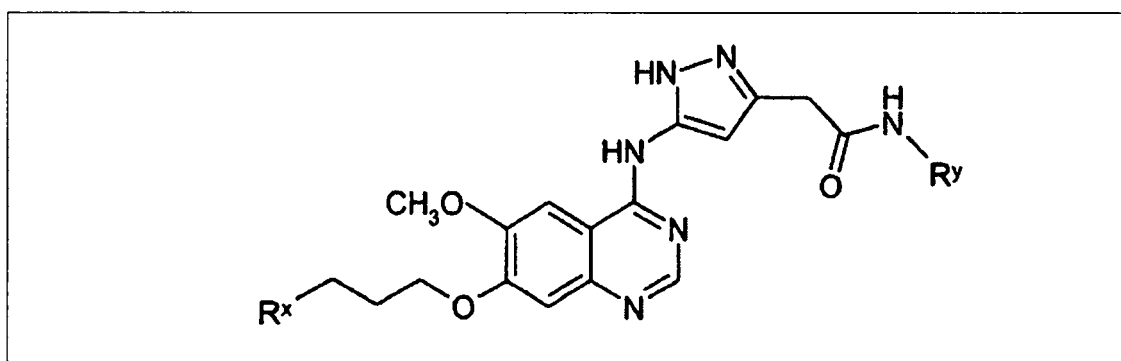
30

(x) generalmente, los intermedios no se caracterizaron de forma completa, y la pureza se evaluó mediante cromatografía de capa fina (TLC), HPLC, análisis mediante infrarrojos (IR), MS o RMN.

En las siguientes tablas se exponen ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I), en las que * representa el punto de unión de los grupos en cada tabla al compuesto de fórmula (I) en la parte superior de cada
35 tabla:

TABLA 1

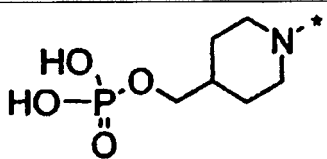
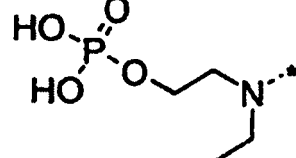
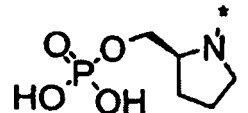
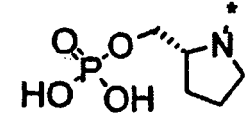
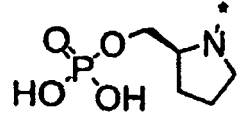
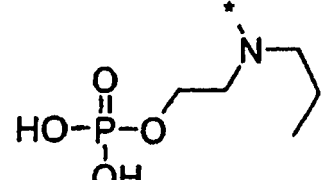
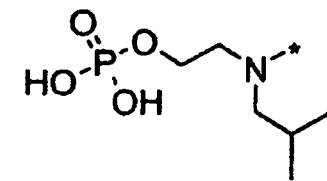
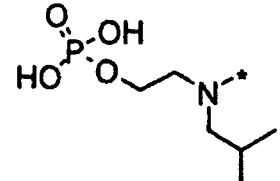
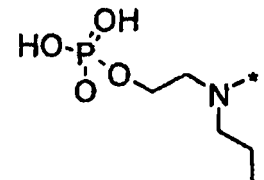
40

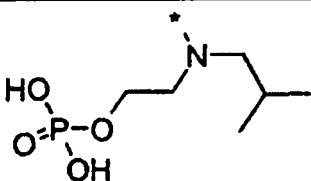
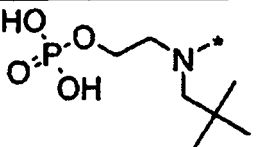
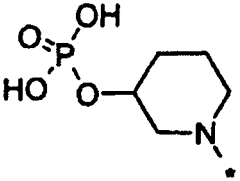
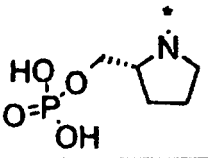
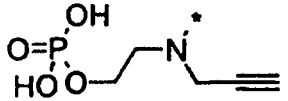
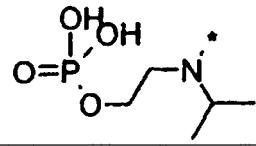
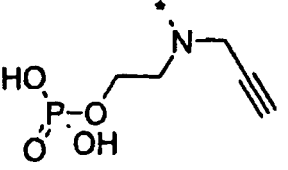
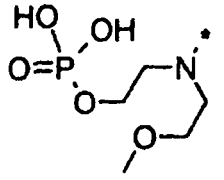
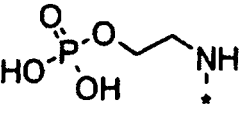
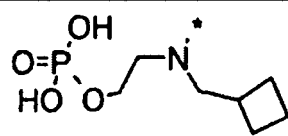


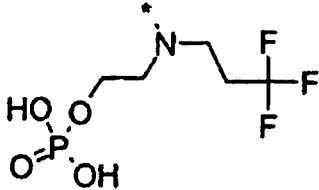
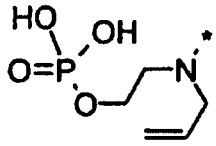
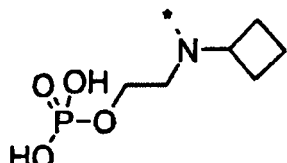
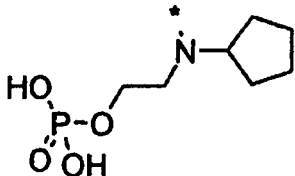
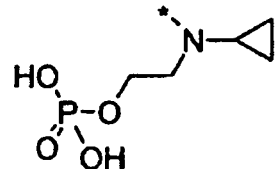
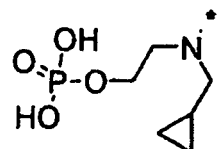
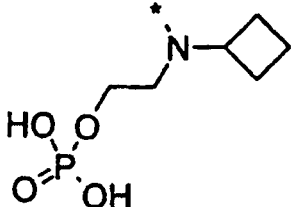
55

60

65

Compuesto	R ^x	R ^y
1		3-fluorofenilo
2		3,5-difluorofenilo
3		3,5-difluorofenilo
4		3,5-difluorofenilo
5		3-fluorofenilo
6		2,3-difluorofenilo
7		2,3-difluorofenilo
8		3,5-difluorofenilo
9		3,5-difluorofenilo

5 10	10		3-fluorofenilo
10 15	11		3-fluorofenilo
15 20	12		3-fluorofenilo
20 25	13		2,3-difluorofenilo
25 30	14		3,5-difluorofenilo
30 35	15		2,3-difluorofenilo
35 40	16		2,3-difluorofenilo
40 45	17		2,3-difluorofenilo
45 50	18		3-fluorofenilo
50 55	19		2,3-difluorofenilo

20		3-fluorofenilo
21		2,3-difluorofenilo
22		2,3-difluorofenilo
23		2,3-difluorofenilo
24		3-fluorofenilo
25		2,3-difluorofenilo
26		3-fluorofenilo

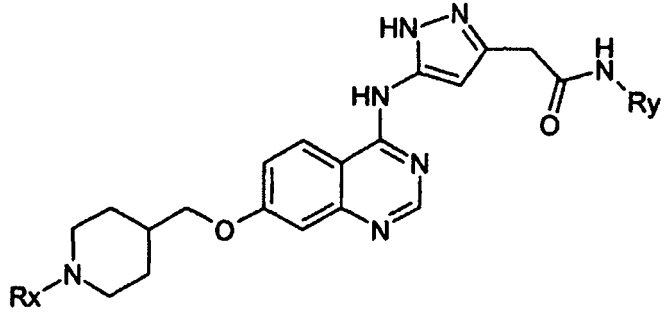
ES 2 290 529 T3

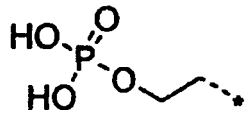
TABLA 2

5

10

15



Compuesto	R ^x	R ^y
27		2,3-difluorofenilo

20

25

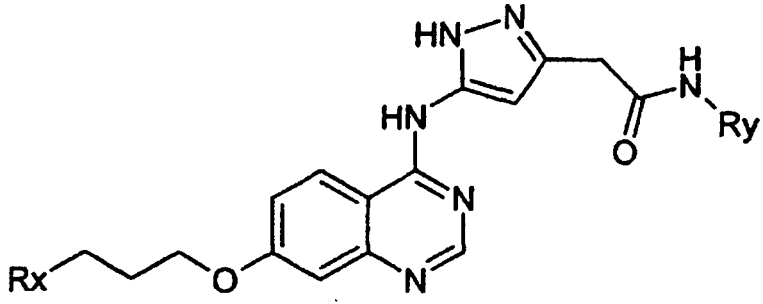
TABLA 3

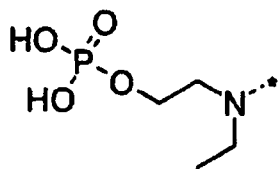
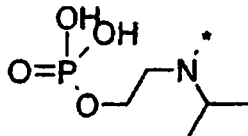
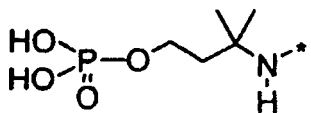
30

35

40

45



Compuesto	R ^x	R ^y
28		2,3-difluorofenilo
29		2,3-difluorofenilo
30		2,3-difluorofenilo

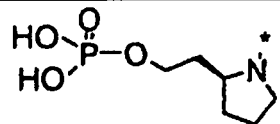
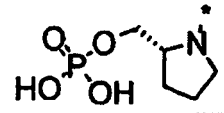
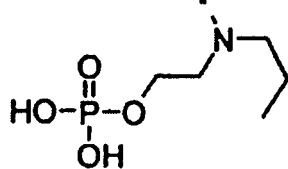
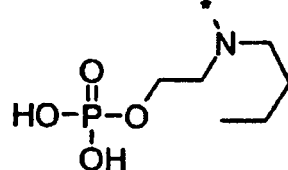
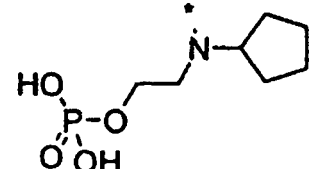
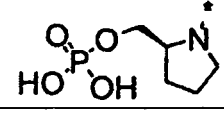
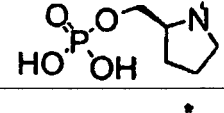
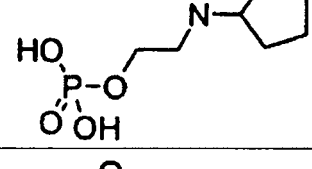
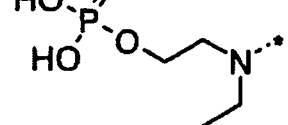
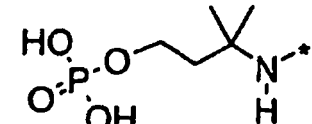
50

55

60

65

ES 2 290 529 T3

31		2,3-difluorofenilo
32		2,3-difluorofenilo
33		2,3-difluorofenilo
34		2,3-difluorofenilo
35		2,3-difluorofenilo
36		2,3-difluorofenilo
37		3-fluorofenilo
38		3-fluorofenilo
39		3-fluorofenilo
40		3-fluorofenilo

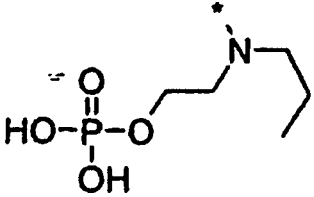
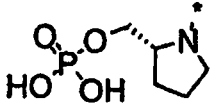
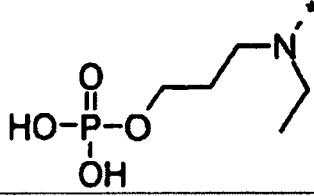
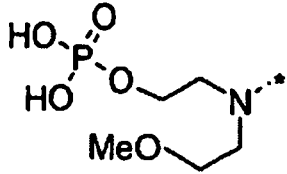
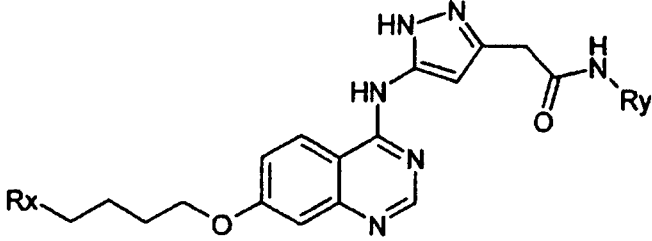
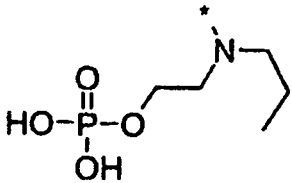
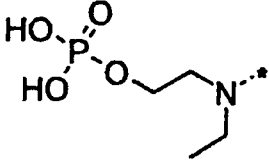
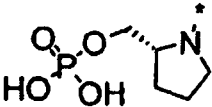
41		3-fluorofenilo
42		3-fluorofenilo
43		3-fluorofenilo
44		3-fluorofenilo

TABLA 4

		
Compuesto	R ^x	R ^y
45		2,3-difluorofenilo
46		2,3-difluorofenilo
47		2,3-difluorofenilo

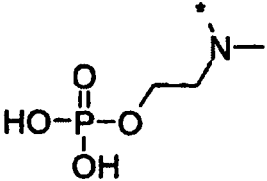
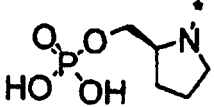
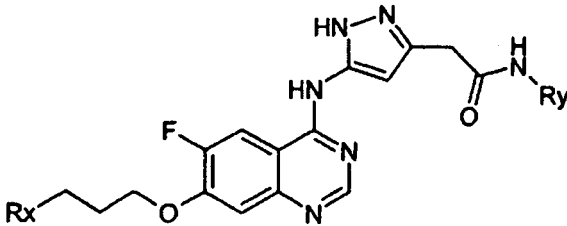
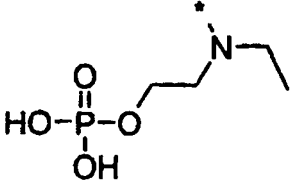
48		2,3-difluorofenilo
49		2,3-difluorofenilo

TABLA 5

		
Compuesto	R ^x	R ^y
50		3-fluorofenilo

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto 1 en la Tabla 1 - Dihidrogenofosfato de {1-[3-({4-[(5-[2-[(3-fluorofenil)-amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo

Se suspendió fosfato de di(*tert*-butilo) y {1-[3-({4-[(5-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo (400 mg, 0,53 mmoles) en dioxano (20 ml), y se trató con una disolución de ácido clorhídrico (4,0 N) en dioxano (795 μ l, 3,18 mmoles) a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido se recuperó mediante filtración, se lavó con dioxano, se secó *a vacío* a 50°C para producir el compuesto 1 en la tabla 1 (360 mg, 94% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆, AcOD): 8,88 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,54 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 644,5 (M+H)⁺.

El fosfato de di(*tert*-butilo) y {1-[3-({4-[(5-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- Una mezcla de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído (157 g, 649 mmoles), acetato de sodio (106 g, 1,29 moles), hidrocloreto de hidroxilamina (90 g, 1,29 moles) y ácido acético (500 ml) se puso a reflujo durante 21 horas. El disolvente se evaporó, y se añadió hielo/agua (1000 ml) al residuo formando un sólido pegajoso. La mezcla se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido sódico, y después se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). La disolución orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1,0 N (100 ml), con salmuera (100 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente, la trituración del residuo con

ES 2 290 529 T3

hexano:acetato de etilo (3:1) y la recolección del sólido mediante filtración a vacío produjeron 4-benciloxi-3-metoxibenzonitrilo (123 g, 80% de rendimiento) como un sólido marrón:

RMN ¹H (DMSO d₆): 7,38 (m, 7H), 7,19 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,80 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 238 (M-H)⁻.

- b) Se añadió ácido acético (17 ml) lentamente a ácido nítrico (40 ml, 4,40 mmoles) a 5°C. Se añadió 4-benciloxi-3-metoxibenzonitrilo en polvo (10 g, 42 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 23°C durante 10 minutos. Se produjo una exotermia, y la temperatura se controló a < 30°C usando un baño de hielo. La mezcla se agitó a 23°C durante 20 horas, y después se vertió en hielo/agua (1000 ml). Después de agitar durante dos horas, el sólido amarillo se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó para producir 4-benciloxi-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (10,1 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo:

RMN ¹H (DMSO d₆): 7,95 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 3,95 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 283 (M-H)⁻.

- c) Una mezcla de 4-benciloxi-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (46 g, 162 mmoles), bicarbonato de sodio (95 g, 1,13 moles), agua (750 ml), diclorometano (550 ml) y cloruro de tetrabutilamonio (30 g, 108 mmoles) se agitó rápidamente a 20°C, y trató con ditionito de sodio (66 g, 379 mmoles) en porciones durante 2 horas. La mezcla se agitó durante una hora adicional, y después se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml), y la disolución orgánica combinada se lavó con agua (300 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se concentró hasta 250 ml y se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (150 ml, 0,6 moles), después se diluyó con éter dietílico (1000 ml) y se enfrió en hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío y se lavó con éter dietílico. El sólido se agitó en metanol (1000 ml) y se añadió una disolución de bicarbonato de sodio (800 ml) hasta pH 8, y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua y después con metanol, y se secó *a vacío* para dar 2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxibenzonitrilo (34 g, 82% de rendimiento) como un sólido marrón claro:

RMN ¹H (DMSO d₆): 7,40 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,60 (br s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,65 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 254 (M+H)⁺.

- d) Se trató 2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxibenzonitrilo (100 g, 394 mmoles) en tolueno (1400 ml) con el acetal dietílico de la dimetilformamida (100 ml, 940 mmoles) a reflujo con destilación lenta del disolvente para mantener la temperatura interna a 105°C. Después de 3 horas, la disolución se enfrió y se filtró para eliminar una pequeña cantidad de sólido. El filtrado se evaporó *a vacío*, y el residuo se trituró con éter dietílico, y el sólido se recogió mediante filtración a vacío y se secó *a vacío* para producir *N'*-(5-(benciloxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoforamida (110 g, 90% de rendimiento) como un sólido marrón:

RMN ¹H (DMSO d₆): 7,90 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,95 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 310 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 308 (M-H)⁻.

- e) Se pusieron a reflujo juntos *N'*-(5-(benciloxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoforamida (110 g, 356 mmoles) y ácido trifluoroacético (600 ml) durante 15 min. La evaporación y co-evaporación con tolueno, la trituración con éter dietílico y la recolección del sólido mediante filtración a vacío y el secado *a vacío* produjeron *N*-(2-ciano-5-hidroxi-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoforamida (112 g, 95% de rendimiento) como una sal trifluoroacetato marrón clara:

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 220 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 218 (M-H)⁻.

- f) Una mezcla de *N'*-(2-ciano-5-hidroxi-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoforamida (21,9 g, 66 mmoles), carbonato de cesio (998 g, 300 mmoles) y 1-bromo-3-cloropropano (11 ml, 110 mmoles) en acetonitrilo (300 ml) se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo en agua (200 ml) se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). La disolución orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido se recogió mediante filtración a vacío y se secó *a vacío* para dar *N'*-(5-(3-

ES 2 290 529 T3

cloropropoxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (17,7 g, 91% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,89 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,18 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 296,4 (M+H)⁺.

- g) Se hizo reaccionar *N*'-(5-(3-cloropropoxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (230 mg, 0,78 mmoles) en ácido acético (0,7 ml) con (5-amino-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metilo (CAS 174891-10-2; documento WO 95/33724) (110 mg, 0,74 mmoles) a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, el ácido acético se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/amoníaco metanólico al 1% (90:10), para dar (5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metilo (219 mg, 69% de rendimiento) como un sólido crema:

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, s, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 406,5 (M+H)⁺.

- h) Se hizo reaccionar (5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metilo (100 mg, 0,247 mmoles) en tetrahydrofurano (1,2 ml)/agua (0,6 ml), con hidróxido de litio (21 mg, 0,493 mmoles) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6,0 N hasta pH 4, y el sólido se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar ácido (5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)acético (72 mg, 75% de rendimiento) como un sólido beige:

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 392,5, 394,5 (M+H)⁺.

- i) Se hizo reaccionar ácido (5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)acético (7,83 g, 20 mmoles) en dimetilformamida (78 ml) con 3-fluoroanilina (2,44 g, 22 mmoles) en presencia de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,2 g, 22 mmoles), 1-óxido de 2-hidroxipiridina (2,22 g, 20 mmoles) y diisopropiletamina (2,8 g, 22 mmoles), a 50°C durante 1,7 horas. El disolvente se eliminó por evaporación a vacío, el residuo se trituró con agua (dos veces), y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:3 hasta 85:15), para dar 2-(5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (4,5 g, 46% de rendimiento) como un sólido beige:

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,26 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 485,6 (M+H)⁺.

- j) Se añadió piperidin-4-ilmetanol (115 mg, 1 mmol) a una disolución de 2-(5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (121 mg, 0,25 mmoles) en dimetilacetamida (1 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 9 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. La purificación mediante hplc de fase inversa produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroxi-metil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (80 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,6 (M+H)⁺.

- k) Se disolvió *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (450 mg, 1 mmol) en dimetilformamida (2 ml), se añadieron a la mezcla tetrazol (224 mg, 4 mmoles) y fosforamido de di-*tert*-butilo y dietilo (479 μl, 2 mmoles) a temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante 3 horas en argón. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta -60°C y a esta mezcla de reacción se le añadió lentamente una disolución de la sal magnésica del ácido monoperóxido (297 mg, 0,6 mmoles) en dimetilformamida (1,5 ml). Esta mezcla se agitó entonces durante 1,5 horas a -60°C, después se añadió metabisulfito de sodio (1,5 g, 10 mmoles) en disolución en agua (2 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:amoníaco metanó-

ES 2 290 529 T3

lico 3,0 N (100:0 hasta 92:8), para dar fosfato de di(*tert*-butilo) y {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo (420 mg, 70% de rendimiento) como un sólido crema:

5 RMN ¹H (DMSO d₆): 8,46 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (s, 18H), 1,25 (m, 2H):

10 MS (+ve ESI): 756,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

15 *Preparación del Compuesto 2 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo (320 mg, 0,428 mmoles), produjo el compuesto 2 en la tabla 1 (260 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

20 RMN ¹H (DMSO d₆, CD₃COOD): 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,32 (m, 4H); 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,42 (m, 6H), 2,32 (m, 2H), 1,31 (t, 3H):

25 MS (+ve ESI): 636,4 (M+H)⁺.

El fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

30 a) Una suspensión de ácido 3-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-5-il]acético (3,91 g, 10 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) se hizo reaccionar con 3,5-difluoroanilina (1,42 g, 11 mmoles) en presencia de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,01 g, 10,5 mmoles) y 1-óxido de 2-hidroxipiridina (1,11 g, 10 mmoles) a 60°C durante 1,75 horas. El disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se trituró dos veces con agua. La pasta húmeda resultante se disolvió en una mezcla de diclorometano:agua (80:20), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5 hasta 85:15), para dar 2-(5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(3,5-difluorofenil)acetamida (2,45 g, 49% de rendimiento) como un sólido beige:

40 RMN ¹H (DMSO d₆): 8,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,27 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 503,5, 505,5 (M+H)⁺.

45 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1j, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (89 mg, 1 mmol) y 2-(5-((7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(3,5-difluorofenil)acetamida (130 mg, 0,26 mmoles), produjo *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[[7-({3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (124 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

50 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,30 (m, 6H), 2,29 (m, 2H), 1,27 (t, 3H):

55 MS (+ve ESI): 556,5 (M+H)⁺.

60 c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1k, pero partiendo de *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[[7-({3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (400 mg, 0,72 mmoles), produjo el fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1*H*-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo (320 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

65 RMN ¹H (DMSO d₆): 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (t, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (q, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,88 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 748,5 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 3 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (130 mg, 0,171 mmoles), produjo el compuesto 3 en la tabla 1 (91 mg, 74% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, CD₃COOD): 8,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,89 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 648,3 (M+H)⁺.

El fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como el material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 2b, pero partiendo de L-prolinol (101 mg, 1 mmol), produjo *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroxi-metil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (85 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,6 (M+H)⁺.

b) Se disolvió *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (650 mg, 1,14 mmoles) en dimetilacetamida (4 ml). Se añadieron a la mezcla tetrazol (160 mg, 2,3 mmoles) y fosforamidito de di-*terc*-butilo y dietilo (637 μl, 2,3 mmoles), y la agitación se continuó a temperatura ambiente en argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con diclorometano (50 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se recuperó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (18 ml) a 0°C, y se añadió peróxido de hidrógeno (30%, 335 μl) a la disolución, la cual se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió entonces hasta 0°C y se añadió metabisulfito de sodio (1,08 g) en agua (5 ml) a 0°C, y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se recuperó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacio*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco metanólico 3,0 N (95:5:0 hasta 95:0:5), para dar el fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (133 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 760,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 4 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil})-1H-pirazol-3-il]amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (350 mg, 0,46 mmoles), produjo el compuesto 4 en la tabla 1 (305 mg, 92% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,87 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 648,4 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

El fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- 5 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 2b, pero partiendo de D-prolinol (101 mg, 1 mmol), produjo *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroxi-metil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (85 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

10 RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,78 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,5 (M+H)⁺.

- 15 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 3b, pero partiendo de *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (600 mg, 1,06 mmoles), produjo el fosfato de di(*terc*-butilo) y ((2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (361 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

20 RMN ¹H (DMSO *d*₆): 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,22 (q, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (s, 18H):

25 MS (+ve ESI): 760,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

- 30 *Preparación del Compuesto 5 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (282 mg, 0,38 mmoles), produjo el compuesto 5 en la tabla 1 (265 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

40 RMN ¹H (DMSO *d*₆): 8,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 630,6 (M+H)⁺.

45 El fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- 50 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1j, pero partiendo de L-prolinol (121 mg, 0,25 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroxi-metil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (86 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

55 RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-7,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 549,6 (M+H)⁺.

- 60 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1k, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (275 mg, 0,5 mmoles), produjo el fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (255 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

65 RMN ¹H (DMSO *d*₆): 8,46 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 742,7 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

Ejemplo 6

Preparación del Compuesto 6 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[[3-({14-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etil]o

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etil]o (316 mg, 0,41 mmoles), produjo el compuesto 6 en la tabla 1 (300 mg, 100% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 650,3 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)-amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etil]o, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se suspendió ácido 5-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-3-il]acético (3,91 g, 10 mmoles) en piridina (20 ml) en presencia de 2,3-difluoroanilina (1,55 g, 12 mmoles) en argón a 0°C. Se añadió lentamente Oxicloruro de fósforo (1,53 g, 10 mmoles) en acetato de etilo (2 ml), a 0°C y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y éter dietílico (50 ml), dando como resultado la precipitación de un sólido rojo. El sólido se recuperó mediante filtración por succión, se secó y se resuspendió en agua (100 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó hasta 7 por adición de disolución de hidróxido de amonio acuosa 1,5 N. Después de agitar durante 15 minutos, el sólido se recuperó, se secó, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95/5) e incrementando la polaridad hasta diclorometano:amoníaco metanólico (95:2), para producir 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]-amino]-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida como un sólido rosa (2,55 g, 50% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 503,9 (M+H)⁺.

- b) Se añadieron 2-(propilamino)etanol (700 mg, 68 mmoles) y yoduro de potasio (564 mg, 34 mmoles) a una disolución de 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (855 mg, 17 mmoles) en dimetilacetamida (8 ml), y la reacción se calentó a 85°C durante 5 horas. El disolvente se evaporó *a vacío*, el residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se recogió mediante filtración por succión. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (90:10) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) dio N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[[7-(3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (650 mg, 67% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

- c) Se añadió lentamente fosforamidito de di-*terc*-butilo y dietilo (417 μm, 1,5 mmoles) a una disolución de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[[7-(3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (569 mg, 1 mmol) en dimetilformamida (2,5 ml) en presencia de tetrazol (210 mg, 3 mmoles) a temperatura ambiente en argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se enfrió hasta -10°C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (134 μm de una disolución 9,0 N, 1,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió metabisulfito de sodio (570 mg, 3 mmoles) en agua (2 ml), a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se concentró, se añadió diclorometano/metanol (8:2) antes de filtrar el sólido, y se lavó con diclorometano/metanol. La concentración del filtrado *a vacío*, seguido de la cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (90:10) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) (90:10:1), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)-propil](propil)amino]etil]o como un sólido blanquecino (319 mg, 42% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,20-4,35 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,44 (s, 18H), 0,95 (t, 3H):

ES 2 290 529 T3

MS (+ve ESI): 762,5 (M+H)⁺.

El compuesto 6, sintetizado anteriormente como la sal de dihidrocloruro, también se podía preparar como la base libre según el siguiente método:

5

d) Se solubilizó dihidrocloruro de dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo (10 g, 13 mmoles) en metanol (300 ml) y se añadió a la disolución óxido de ciclohexano (12,7 g, 130 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, durante cuyo tiempo precipitó un sólido blanco. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml), y el sólido se recuperó por filtración, se lavó con éter y se secó *a vacío* para dar dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo (7,65 g, 88% de rendimiento) como un polvo amarillo claro:

10

15

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,96 (t, 3H):

20

MS (+ve ESI): 650 (M+H)⁺.

C₂₈H₃₄F₂N₇O₇P + 1,04 H₂O + 0,03 Et₂O requiere C, 50,37%; H, 5,47%; N, 14,62%; Encontrado C, 50,02%; H, 5,54%; N, 14,48%.

Ejemplo 7

25

*Preparación del Compuesto 7 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo*

30

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo (465 mg, 0,6 mmoles), produjo el compuesto 7 en la tabla 1 (480 mg, 100% de rendimiento):

35

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,33 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,05 (d, 6H).

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

40

a) Se añadió lentamente una disolución enfriada (-60°C) de óxido de etileno (5,28 g, 120 mmoles) en metanol (14 ml), a una disolución de isobutilamina (30,7 g, 420 mmoles) en metanol (100 ml) a -65°C en argón. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 14 horas, se concentró *a vacío*, y el aceite residual se purificó por destilación (p.e. 130°C/0,5 mmHg), para producir 2-(isobutilamino)etanol (11 g, 78% de rendimiento):

45

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 4,40 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (d, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,85 (d, 6H).

50

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-(isobutilamino)etanol (936 mg, 80 mmoles) y calentando a 90°C durante 3,5 horas, produjo la *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanquecino (810 mg, 69% de rendimiento):

55

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,01 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 584,3 (M+H)⁺.

60

c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (4,96 mg, 8,5 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo (4,7 g, 71% de rendimiento):

65

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,45 (s, 18H), 1,02 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 776,8 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

Ejemplo 8

Preparación del Compuesto 8 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-({5-[2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il})oxi]propil](isobutil)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-({5-[2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il})oxi]propil](isobutil)-amino]etilo (325 mg, 0,42 mmoles), produjo el compuesto 8 en la tabla 1 (315 mg, 98% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,11 (d, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,02 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 664,3 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-({5-[2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il})oxi]propil](isobutil)-amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se hicieron reaccionar 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3,5-difluorofenil)acetamida (2,0 g, 4,0 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml), y yoduro de potasio (1,33 g, 8,0 mmoles) con 2-(isobutilamino)etanol (1,88 g, 16 mmoles) en argón, a 60°C durante 8 horas. El disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (95:5) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) (95:5:1), para producir *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[[7-({3-[(2-hidroxi)etil]-isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il]-amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (1,05 g, 45% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,17-2,98 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,01 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 584,3 (M+H)⁺.

- b) Se añadió lentamente fosforamidito de di-*tert*-butilo y dietilo (1,25 ml, 4,18 mmoles) a una disolución de *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[[7-({3-[(2-hidroxi)etil]-isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il]-amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (1,03 g, 1,73 mmoles) en dimetilformamida (6 ml) en presencia de tetrazol (431 mg, 6,16 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se añadiese diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), se secó y se concentró *a vacío*. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml), se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente a la disolución peróxido de hidrógeno (30% p/p, 0,40 ml, 3,9 mmoles). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0°C, y se trató con una disolución de metabisulfito de sodio (1,08 g, 5,7 mmoles) en agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (15 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). La evaporación del disolvente *a vacío*, seguido de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (98:2) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) (95:5:1), produjo el fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-({5-[2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il})oxi]propil](isobutil)amino]etilo (335 mg, 25% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 12,35 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,21 (d, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,39 (s, 18H), 0,83 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 776,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Preparación del Compuesto 9 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-({5-[2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il})oxi]propil](propil)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-({5-[2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il})oxi]propil](propil)-amino]etilo (510 mg, 0,67 mmoles), produjo el compuesto 9 en la tabla 1 (503 mg, 42% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,26-2,36 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 0,94 (t, 3H):

ES 2 290 529 T3

MS (+ve ESI): 649,9 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)-amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etil]o, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 8a, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (1,83 ml, 16 mmoles), produjo *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (900 mg, 39% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆) 10,63 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,83 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 8b, pero partiendo de *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (880 mg, 1,54 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etil]o (525 mg, 45% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 12,35 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,91 (t, 2H), 1,39 (s, 18H), 0,83 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 762,6 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 10

*Preparación del Compuesto 10 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)-amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etil]o*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etil]o (450 mg, 0,59 mmoles), produjo el compuesto 10 en la tabla 1 (420 mg, 99% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,05 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 646,6 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etil]o, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5a, pero partiendo de 2-(isobutilamino)etanol (181 mg, 1,55 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (101 mg, 57% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,00 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 566,3 (M+H)⁺

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5b, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](isobutil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (565 mg, 1 mmol), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etil]o (420 mg, 55% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,29 (s, 18H), 0,74 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 758,5 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

Ejemplo 11

Preparación del Compuesto 11 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-((2,2-dimetilpropil)[3-((4-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino)etilo

5

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-((2,2-dimetilpropil)[3-((4-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino)etilo (350 mg, 0,45 mmoles), produjo el compuesto 11 en la tabla 1 (325 mg, 100% de rendimiento):

10 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,09 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 660,4 (M+H)⁺.

15 El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-((2,2-dimetilpropil)[3-((4-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino)etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

20 a) Se añadió lentamente óxido de etileno (2,5 ml, 5,0 mmoles) enfriado hasta -20°C a una disolución de (2,2-dimetilpropil)amina (13 g, 150 mmoles) en metanol (15 ml) a -30°C en argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se purificó mediante destilación (p.e. 132°C/9 mmHg) para dar 2-((2,2-dimetilpropil)-amino)etanol (6,4 g, 97% de rendimiento):

25 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 3,70 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5a, pero partiendo de 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol (203 mg, 1,55 mmoles), produjo 2-((3-((7-((3-((2,2-dimetilpropil)(2-hidroxi)etil)amino]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (111 mg, 61% de rendimiento):

30 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32-7,41 (m; 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,07 (s, 9H):

35 MS (+ve ESI): 580,3 (M+H)⁺.

40 c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5b, pero partiendo de 2-((3-((7-((3-((2,2-dimetilpropil)(2-hidroxi)etil)amino]propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (1,33 g, 2,3 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-((2,2-dimetilpropil)[3-((4-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino)etilo (620 mg, 40% de rendimiento):

45 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,10 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 716,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

50

Preparación del Compuesto 12 en la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 1-[3-((4-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]piperidin-3-ilo

55 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 1-[3-((4-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]piperidin-3-ilo (540 mg, 0,72 mmoles), produjo el compuesto 12 en la tabla 1 (500 mg, 98% de rendimiento):

60 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 4,45-4,66 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,65 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 630,2 (M+H)⁺.

65 El fosfato de di-*terc*-butilo y 1-[3-((4-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]piperidin-3-ilo usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

ES 2 290 529 T3

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5a, pero partiendo de piperidin-3-ol (101 mg, 1 mmol), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (65 mg, 47% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,80-3,50 (m, 6H), 1,30-2,40 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 550,6 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5b, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (604 mg, 1,1 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 1-[3-({4-[5-{2-[3-fluorofenil]amino}-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-3-il}amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-3-ilo (550 mg, 67% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,09 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,35 (m, 22H):

MS (+ve ESI): 742,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

*Preparación del Compuesto 13 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[5-{2-[2,3-difluorofenil]amino}-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-3-il}amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y {(2*R*)-1-[3-({4-[5-{2-[2,3-difluorofenil]amino}-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-3-il}amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]-pirrolidin-2-il}metilo (445 mg, 0,59 mmoles), produjo el compuesto 13 en la tabla 1 (440 mg, 94% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 648,3 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y {(2*R*)-1-[3-({4-[5-{2-[2,3-difluorofenil]amino}-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-3-il}amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de (2*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (101 mg, 1 mmol), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (134 mg, 79% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 1,75-2,20 (m, 4H):

MS ES⁺: 568,2 (M+H)⁺

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (1,1 g, 1,9 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y {(2*R*)-1-[3-({4-[5-{2-[2,3-difluorofenil]amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-3-il}amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (453 mg, 31% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 10,24 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,17 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 3,54 (t, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 758,5 (M+H)⁺.

El compuesto 13, sintetizado anteriormente como la sal de dihidrocloruro, también se podía haber preparado como la base libre según el siguiente método:

ES 2 290 529 T3

- c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6d, pero partiendo del Compuesto 13, produjo la base libre del Compuesto 13 como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 3H):

MS (+ve ESI): 648 (M+H)⁺.

C₂₈H₃₂F₂N₇O₇P + 2,3 H₂O requiere C, 48,8%; H, 5,35%; N, 14,23%; Encontrado C, 48,95%; H, 5,03%; N, 14,15%

Ejemplo 14

Preparación del Compuesto 14 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluoro-fenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]-etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etil (400 mg, 0,53 mmoles), produjo el compuesto 14 en la tabla 1 (290 mg, 77% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,37 (m, 6H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,39 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 646,4 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]-etil, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se añadió lentamente una disolución enfriada (-40°C) de óxido de etileno (3,3 g, 75 mmoles) en metanol (10 ml) a una disolución de propargilamina (16,5 g, 300 mmoles) en metanol (60 ml) enfriada hasta -65°C en argón. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se purificó mediante destilación para producir 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (5,0 g, 67% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 3,91 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,06 (m, 2H).

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 8a, pero partiendo de 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (99 mg, 1 mmol) y calentando a 105°C durante 12 horas, produjo *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)-(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (50 mg, 31% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

- c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 8b, pero partiendo de *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (734 mg, 1,3 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etil (400 mg, 41% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,95 (m, 5H), 3,75 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 15

Preparación del Compuesto 15 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]etil (450 mg, 0,59 mmoles), produjo el compuesto 15 en la tabla 1 (405 mg, 95% de rendimiento):

ES 2 290 529 T3

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,31 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 650,3 (M+H)⁺.

5

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)-amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

10

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-(isopropilamino)etanol (103 mg, 1 mmol), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](isopropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (84 mg, 49% de rendimiento):

15

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,33 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 570,2 (M+H)⁺.

20

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](isopropil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (650 mg, 1,14 mmoles), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isopropil)amino]etilo (520 mg, 60% de rendimiento):

25

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,36 (s, 18H), 0,94 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 762,7 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 16

Preparación del Compuesto 16 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo

35

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo (630 mg, 0,84 mmoles), produjo el compuesto 16 en la tabla 1 (540 mg, 86% de rendimiento):

40

RMN ¹H (DMSO d₆, AcOD): 8,89 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 4,29 (m, 6H), 3,99 (m, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,32 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 646,3 (M+H)⁺.

45

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

50

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (99 mg, 1 mmol), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (128 mg, 75% de rendimiento):

55

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

60

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](prop-2-in-1-il)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (680 mg, 1,2 mmoles), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etilo (630 mg, 70% de rendimiento):

65

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,85 (m, 7H), 3,45 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,35 (m, 18H):

MS (+ve ESI): 758,5 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

Ejemplo 17

Preparación del Compuesto 17 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[[3-({14-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxi-etil)amino]etilo (500 mg, 0,64 mmoles), produjo el compuesto 17 en la tabla 1 (450 mg, 94% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, AcOD): 8,91 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,32 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,34 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 666,2 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)-amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)-amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-((2-metoxietil)amino)etanol (119 mg, 1 mmol - preparado según A.A. Santilli *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 1972, 9, 309-13), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (124 mg, 71% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,36 (m, 5H), 2,31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 586,2 (M+H)⁺.

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (800 mg, 1,4 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo (560 mg, 53% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,44 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (t, 3H), 3,85 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,39 (m, 18H):

MS (+ve ESI): 778,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

Preparación del Compuesto 18 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo (729 mg, 1,04 mmoles), produjo el compuesto 18 en la tabla 1 (505 mg, 72% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, AcOD): 8,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,24 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 590,1 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5a, pero partiendo de 2-(ciclopropilamino)etanol (156 mg, 1,55 mmoles), produjo 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropil)(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (22 mg, 13% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,94 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 550,2 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5b, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (1,1 g, 2,0 mmoles), produjo una mezcla de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil) (150 mg, 10% de rendimiento) junto con fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)-propil]amino}etil) (730 mg, 52% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa:

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,47 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 702,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

*Preparación del Compuesto 19 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-((ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil)*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-((ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil) (400 mg, 0,508 mmoles), produjo el compuesto 19 en la tabla 1 (365 mg, 96% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, AcOD): 8,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,87 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 676,4 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-((ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil), usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se añadió lentamente cloruro de ciclobutanocarbonilo (5 ml, 43,8 mmoles) a una disolución de glicinato de etilo (5,86 g, 42 mmoles) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (14,6 ml, 105 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,0 N), la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó *a vacío* para dar un sólido amarillo. La recristalización en diclorometano/éter de petróleo produjo N-(ciclobutilcarbonil)glicinato de etilo como un sólido blanco (7,78 g, 100% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,08 (t, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,20 (t, 3H).

- b) Se añadió N-(ciclobutilcarbonil)glicinato de etilo (7,6 g, 41 mmoles) en tetrahydrofurano (40 ml) a una disolución de diborano (100 ml de una disolución 1,0 N en tetrahydrofurano, 100 mmoles) y se calentó a 60°C durante 24 horas. Se añadió diborano adicional (20 ml de una disolución 1,0 N en tetrahydrofurano, 20 mmoles) a la mezcla, y el calentamiento se llevó a cabo durante otras 8 horas. Se añadió metanol (20 ml) con cuidado, y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición lenta de ácido clorhídrico (6 ml de una disolución 6,0 N). La reacción se concentró *a vacío*, se añadió diclorometano, y el material sólido se eliminó mediante filtración por succión. El filtrado orgánico se secó, se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (96:4) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) (94:5:1) para producir 2-((ciclobutilmetil)amino)etanol (4,16 g, 78% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,38 (br s, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72-1,94 (m, 4H).

- c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-((ciclobutilmetil)amino)etanol (129 mg, 1 mmol), produjo 2-{3-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (134 mg, 75% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 4H), 2,50-2,80 (m, 4H), 1,60-2,40 (m, 7H):

MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

d) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{{3-[(7-{{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxi)etil]amino}propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (773 mg, 1,3 mmoles), produjo fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{{(ciclobutilmetil)[3-{{4-{{5-{{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi}propil]amino}etil}o (400 mg, 40% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,47 (m, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,36 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 788,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

Preparación del Compuesto 20 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-{{4-{{5-{{2-[(3-fluorofenil)-amino]-2-oxoetil}}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi}propil]](3,3,3-trifluoropropil)-amino}etil}o

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-{{4-{{5-{{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi}propil]](3,3,3-trifluoropropil)amino}etil}o (450 mg, 0,56 mmoles), produjo el compuesto 20 en la tabla 1 (405 mg, 46% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,33 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 686,4 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-{{4-{{5-{{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi}propil]](3,3,3-trifluoropropil)-amino}etil}o, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una disolución de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (5,5 ml, 51,6 mmoles) en dioxano (50 ml) se calentó con etanolamina (3 ml, 51,25 mmoles) a 60°C durante 36 horas en presencia de carbonato de potasio (14,2 g, 102 mmoles). El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (95:5) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) (95:5:1), para dar 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol (4,47 g, 55% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 3,56 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,57 (m, 2H).

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5a, pero partiendo de 2-((3,3,3-trifluoropropil)-amino)etanol (221 mg, 1,55 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{{3-[(7-{{3-[(2-hidroxi)etil](3,3,3-trifluoropropil)amino}propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (77 mg, 41% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 606,2 (M+H)⁺.

c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5b, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{{3-[(7-{{3-[(2-hidroxi)etil](3,3,3-trifluoropropil)amino}propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (651 mg, 1,07 mmoles), produjo fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-{{4-{{5-{{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi}propil]](3,3,3-trifluoropropil)amino}etil}o (455 mg, 53% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,45 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,37 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 797,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

Preparación del Compuesto 21 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-{{alil[3-{{4-{{5-{{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi}propil]amino}etil}o

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de 2-{{alil[3-{{4-{{5-{{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi}propil]amino}etil}o y di-*tert*-butilo (310 mg, 0,408 mmoles), produjo el compuesto 21 en la tabla 1 (293 mg, 100% de rendimiento):

ES 2 290 529 T3

RMN ¹H (DMSO d₆, AcOD): 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,33 (m, 2H):

5 MS (+ve ESI): 648,3 (M+H)⁺.

El fosfato de 2-{alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo y di-*terc*-butilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

10 a) Se añadió óxido de etileno (2,5 ml, 50 mmol - enfriado hasta -20°C) a una disolución de alilamina (14 g, 250 mmoles) en metanol (20 ml) a -20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, el disolvente se evaporó *a vacío*, y el aceite residual se purificó por destilación (p.e. 140°C/14 mmHg), para producir 2-(alilamino)etanol (4,2 g, 84% de rendimiento):

15 RMN ¹H (DMSO d₆): 5,83 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-(alilamino)etanol (101 mg, 1 mmol), produjo 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (99 mg, 58% de rendimiento):

20 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 3,82 (t, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,34 (m, 2H):

25 MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,0 g, 1,76 mmoles), produjo fosfato de 2-{alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}-etilo y di-*terc*-butilo (310 mg, 23% de rendimiento):

30 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,74 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,45 (s, 18H):

35 MS (+ve ESI): 760,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

40 *Preparación del Compuesto 22 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)-oxi)propil]amino}etilo (450 mg, 0,58 mmoles), produjo el compuesto 22 en la tabla 1 (420 mg, 98% de rendimiento):

45 RMN ¹H (DMSO d₆, AcOD): 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,28 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,70 (m, 2H):

50 MS (+ve ESI): 662,5 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

55 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-(ciclobutilamino)etanol (117 mg, 1 mmol - preparado según D.F. Morrow *et al.*, J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9) y yoduro de potasio (103 mg, 0,62 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) a 95°C durante 4 horas en argón, produjo 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)-acetamida (97 mg, 56% de rendimiento):

60 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,98 (m, 3H), 3,68-3,80 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 2H):

65 MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)-acetamida (668

ES 2 290 529 T3

mg, 1,15 mmoles), produjo fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo (450 mg, 51% de rendimiento):

5 RMN ¹H (DMSO d₆): 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 774,8 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 23

*Preparación del Compuesto 23 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo*

15 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopentil [3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo (360 mg, 0,46 mmoles), produjo el compuesto 23 en la tabla 1 (330 mg, 95% de rendimiento):

20 RMN ¹H (DMSO d₆, AcOD): 8,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,31 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,58 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 676,5 (M+H)⁺.

25 El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

30 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-(ciclopentilamino)etanol (129 mg, 1 mmol - preparado según D.F. Morrow *et al.*, J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9), produjo 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (86 mg, 48% de rendimiento):

35 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,72 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

40 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (654 mg, 1,1 mmoles), produjo fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo (364 mg, 42% de rendimiento):

45 RMN ¹H (DMSO d₆): 8,44 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,35 (m, 20H):

MS (+ve ESI): 789,0 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 24

*Preparación del Compuesto 24 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo*

55 Se añadió ácido clorhídrico (1,05 ml de una disolución 4,0 N en dioxano, 4,2 mmoles) a una suspensión agitada de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo (519 mg, 0,7 mmoles) en diclorometano (15 ml) y dioxano (30 ml), y la reacción se agitó durante 7 horas a 45°C. El precipitado se recuperó mediante filtración por succión, el residuo se recogió en diclorometano/metanol (8:2), y el material sólido se eliminó por filtración. El filtrado orgánico se evaporó *a vacío*, y el residuo se trituroó con éter dietílico para producir el compuesto 24 en la tabla 1 (430 mg, 88% de rendimiento):

65 RMN ¹H (DMSO d₆, ACOH): 8,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,32 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 630,4 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopropil[3-((4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- 5 a) Se añadió fosforamidito de di-*tert*-butilo y dietilo (523 μ l, 2,1 mmoles) en 5 minutos a una disolución de 2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (793 mg, 1,4 mmoles) en dimetilformamida (8 ml) en presencia de tetrazol (245 mg, 3,5 mmoles) a temperatura ambiente en argón, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas.

10 La disolución se enfrió hasta 5°C, se añadió lentamente hidroperóxido de cumeno (426 mg, 2,8 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se enfrió hasta 5°C y se añadió fosfito de trietilo (415 mg, 2,5 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (98:2) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) (95:5:1), para dar fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopropil[3-((4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo como un sólido blanquecino (630 mg, 59% de rendimiento):

15 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 4,33 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,45 (s, 18H), 1,07 (m, 2H), 0,96 (m, 2H):

20 MS (+ve ESI): 759,7 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 25

*Preparación del Compuesto 25 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-((ciclopropilmetil)[3-((4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo*

30 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-((ciclopropilmetil)[3-((4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo (725 mg, 0,94 mmoles), produjo el compuesto 25 en la tabla 1 (661 mg, 90% de rendimiento):

35 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,56 (br s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,68 (m, 2H), 0,47 (m, 2H):

40 MS (+ve ESI): 662,4 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-((ciclopropilmetil)[3-((4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- 45 a) se añadió cloroformiato de etilo (4,2 ml, 37 mmoles) a una disolución agitada de ciclopropilmetilamina (3,00 ml, 34,6 mmoles) y trietilamina (7 ml) en diclorometano (35 ml) a 0°C durante 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua (20 ml) a la mezcla, y el pH se ajustó hasta 3 por adición de ácido clorhídrico 2,0 N. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró *a vacío* para producir (ciclopropilmetil)carbamato de etilo (5,9 g, 100% de rendimiento):

50 RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 (br s, 1H), 3,24 (m, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 172 (M+H)⁺.

- 55 b) Una disolución de (ciclopropilmetil)carbamato de etilo (5,90 g, 34,6 mmoles) en tetrahydrofurano (30 ml) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de diborano (130 ml de una disolución 1,0 N en tetrahydrofurano, 130 mmoles) y clorotrimetilsilano (34 ml, 268 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió metanol (20 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (25 ml), seguido de ácido clorhídrico (4 ml de una disolución 6,0 N, 24 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió amoníaco metanólico (7,0 N), el sólido blanco se recogió mediante filtración por succión, y el filtrado orgánico se evaporó *a vacío*. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano hasta diclorometano/metanol (95:5) hasta diclorometano/metanol/amoníaco (7,0 N) (90:9:1), produjo 2-((ciclopropilmetil)amino)etanol como un líquido amarillo pálido (2,99 g, 75% de rendimiento):

65 RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 3,66 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,84 (d, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

ES 2 290 529 T3

- c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6b, pero partiendo de 2-(ciclopropilmetil)amino)etanol (115 mg, 1 mmol), produjo 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida (6 mg, 3% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,23 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,08 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

- d) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida (673 mg, 1,16 mmoles), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{(ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]propil]amino}etil) (110 mg, 12% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,23 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,38 (d, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 18H), 0,83 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,09 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 774,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

*Preparación del Compuesto 26 de la Tabla 1 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]propil]amino}etil)*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]propil]amino}etil) (416 mg, 0,55 mmoles), produjo el compuesto 26 en la tabla 1 (455 mg, 100% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (br s, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,68 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 644,2 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]propil]amino}etil), usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5a, pero partiendo de 2-(ciclobutilamino)etanol (178 mg, 1,55 mmoles), produjo 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (42 mg, 24% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,08-2,39 (m, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 564,2 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 5b, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (474 mg, 0,84 mmoles), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]propil]amino}etil) (109 mg, 17% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,46 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (q, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 756,7 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

Ejemplo 27

Preparación del Compuesto 27 de la Tabla 2 - dihidrogenofosfato de 2-{4-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il)oxi)metil]piperidin-1-il}etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{4-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il)oxi)metil]piperidin-1-il}etil (230 mg, 0,32 mmoles), produjo el compuesto 27 en la tabla 2 (230 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,20 (t, 2H):

MS (+ve ESI): 618 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 616 (M-H)⁻.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{4-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il)oxi)metil]piperidin-1-il}etil, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Se añadió dimetilformamida (0,1 ml) a una suspensión agitada de 7-(benciloxi)quinazolin-4(3H)-ona (4,00 g, 15,9 mmoles) en cloruro de tionilo (25 ml), y la reacción se calentó a 85°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, el exceso de cloruro de tionilo se evaporó *a vacío*, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 25 ml) antes de recogerlo en dimetilacetamida (20 ml). Se añadió ácido 5-amino-1H-pirazol-3-ilacético (2,27 g, 15,9 mmoles), y la reacción se calentó a 90°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo (200 ml), y el sólido que precipitó se recogió mediante filtración por succión, para dar ácido (3-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (3,92 g, 60% de rendimiento) como un sólido naranja pálido:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,70 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,70 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 376 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 374 (M-H)⁻.

b) Se añadió oxiclорuro de fósforo (1,00 ml, 11,6 mmoles) a una suspensión agitada de 2,3-difluoroanilina (1,44 g, 11,6 mmoles), ácido (3-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (3,82 g, 9,30 mmoles) y piridina (40 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0°C y se trató con oxiclорuro de fósforo adicional (0,5 ml) antes de permitir que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso al 20%, y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El secado prolongado *a vacío*, produjo 2-(3-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (4,90 g, 100% de rendimiento) como un sólido naranja que contenía algo de agua:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,30 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,80-7,80 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,90 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 487 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 485 (M-H)⁻.

c) Se añadió 2-(3-{[7-(benciloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (4,90 g, 9,30 mmoles) a ácido trifluoroacético (75 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 4 horas. La reacción se enfrió, el exceso de ácido trifluoroacético se eliminó *a vacío*, y el residuo se recogió en metanol (30 ml). La disolución metanólica se añadió gota a gota a una disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (100 ml), provocando la precipitación de un sólido naranja. La recolección del sólido, seguido del lavado con agua, produjo N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-hidroxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il}acetamida (3,60 g, 97% de rendimiento) como un sólido marrón pálido tras secar *a vacío*:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,50 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 3,80 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 395 (M-H)⁻.

ES 2 290 529 T3

- d) Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (864 mg, 7,58 mmoles) a una disolución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol (1,63 g, 7,58 mmoles) y trietilamina (1,40 ml, 10,0 mmoles) en tetrahydrofurano seco (15 ml) a 0°C, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La reacción se filtró, el residuo se lavó con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se evaporaron *a vacío* para dar un aceite incoloro. El aceite se recogió en dimetilacetamida (10 ml), se añadieron *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-acetamida (2,00 g, 5,07 mmoles) y carbonato de potasio (1,39 g, 10,0 mmoles), y la reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5% de metanol en diclorometano, para producir 4-[[4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-3-il)-amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]piperidin-1-ilcarboxilato de *tert*-butilo (1,11 g, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,50 (s, 1H), 10,30 (d, 2H), 8,60-8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 4,00-4,10 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 594 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 592 (M-H)⁻.

- e) Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una disolución de 4-[[4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il]oxi]-metil]piperidin-1-ilcarboxilato de *tert*-butilo (1,11 g, 1,897 mmoles) en diclorometano (25 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se eliminaron *a vacío*, y el producto se purificó mediante hplc de fase inversa. Las fracciones de la hplc se concentraron *a vacío* hasta 20% de su volumen original, y se basificaron con carbonato de sodio, provocando la precipitación de un sólido naranja. El sólido se recogió mediante filtración por succión, se disolvió en diclorometano:metanol (1:9), y se lavó con agua. La evaporación del disolvente *a vacío* produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(3-{[7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-acetamida (612 mg, 66% de rendimiento) como un sólido polvoriento naranja:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,40 (s, 1H), 10,20 (br s, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 4H), 6,70 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 494 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 492 (M-H)⁻.

- f) Se añadió acetoxiborohidruro de sodio (392 mg, 1,86 mmoles) a una disolución de *tert*-butildimetilsililoxiacetaldehído (324 mg, 1,86 mmoles), *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(3-{[7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida (612 mg, 1,24 mmoles), ácido acético (0,42 ml, 7,4 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahydrofurano (30 ml), y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetoxiborohidruro de sodio (392 mg, 1,86 mmoles) y *tert*-butildimetilsililoxiacetaldehído (324 mg, 1,86 mmoles) adicionales, y la reacción se agitó durante 10 minutos antes de concentrarla *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho Biotage 40M, eluyendo con metanol:diclorometano (7:93) y después con amoníaco 7,0 N:metanol (1:99) para dar 2-{3-[(7-{[1-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-piperidin-4-il]metoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (410 mg, 51% de rendimiento) como un sólido naranja pálido después de la evaporación del disolvente y del secado *a vacío*:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,40 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 652 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 650 (M-H)⁻.

- g) Se añadió fluoruro de *tetra-n*-butilamonio (0,69 ml de una disolución 1,0 N en tetrahydrofurano, 0,69 mmoles) a una disolución de 2-{3-[(7-{[1-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperidin-4-il]metoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (410 mg, 0,63 mmoles) en tetrahydrofurano (10 ml). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, durante lo cual se añadieron 2 porciones adicionales de fluoruro de *tetra-n*-butilamonio (0,69 mmoles). La reacción se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho Biotage 40S, eluyendo con metanol:diclorometano (25:75) y después con amoníaco 7,0 N:metanol (1:99) para dar *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]metoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (258 mg, 76% de rendimiento) como un sólido naranja pálido:

ES 2 290 529 T3

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,30 (s, 1H), 10,30 (br s, 1H), 8,50 (br s, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 4H), 6,90 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H):

5 MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 536 (M-H)⁻.

10 h) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-[[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]metoxi]quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (235 mg, 0,44 mmoles), produjo fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{4-[(4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il]annino]quinazolin-7-il]oxi)metil]-piperidin-1-il}etilo (232 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco:

15 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,30 (s, 1H), 10,20 (d, 2H), 8,40 (br s, 2H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 6,80 (br s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,80 (br s, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 3H), 1,40 (s, 18H), 1,20-1,30 (m, 2H):

20 MS (+ve ESI): 730 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 728 (M-H)⁻.

Ejemplo 28

25 *Preparación del Compuesto 28 de la Tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil}(etil)amino]etilo*

30 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il]amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil}(etil)amino]etilo (302 mg, 0,422 mmoles), produjo el compuesto 28 en la tabla 3 (300 mg, 100% de rendimiento) como un sólido blanco:

35 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,10-7,25 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,20-2,40 (M, 2H), 1,30 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 606 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 604 (M-H)⁻.

40 El fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il]amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil}(etil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

45 a) Se disolvió ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (15 g, 96 mmoles) en 2-metoxietanol (97 ml). Se añadió acetato de formamida (20,13 g, 193,4 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró y el residuo se agitó en hidróxido de amonio acuoso (0,01 N, 250 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo para dar 7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanquecino (10,35 g, 65% de rendimiento):

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

MS (-ve ESI): 163 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 165 (M+H)⁺.

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

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

65 MS (+ve ESI): 221 (M+H)⁺.

c) Se combinaron 7-(3-hidroxi)propoxi-quinazolin-4(3H)-ona (10,5 g, 47,7 mmoles) y cloruro de tionilo (100 ml, 137 mmoles). Se añadió dimetilformamida (1 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 85°C durante

ES 2 290 529 T3

1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se evaporó hasta sequedad. Esto se repitió hasta que se eliminó todo el cloruro de tionilo. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dejar un sólido amarillo. La trituración con éter eliminó una impureza menos soluble, y el filtrado de éter se concentró para dejar 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina como un sólido blanquecino (8,5 g, 70% de rendimiento):

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

MS (+ve ESI): 257, 259 (M+H)⁺.

- d) Se combinaron 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina (2,5 g, 9,72 mmoles) y ácido (3-amino-1H-pirazol-5-il)acético (1,37 g, 9,72 mmoles) en dimetilformamida (25 ml). Se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (1,25 ml, 4,8 mmoles), y la reacción se calentó hasta 90°C durante 40 minutos. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (250 ml) y se filtró a través celita. La disolución ácida se basificó hasta pH 4,9, y el polvo amarillo se filtró. (A pH 3, precipitó un sólido rojo que se aisló, se suspendió en agua y se basificó hasta pH 12. El reajuste cuidadoso hasta pH 4,8 dio como resultado la precipitación de un polvo amarillo, que se combinó con la primera cosecha). El sólido se lavó con éter dietílico y se secó sobre pentóxido de fósforo para dar ácido (3-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético como un sólido naranja pálido (2,88 g, 82% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,60 (br s, 2H), 10,78 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H); 8,60 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,24 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 360, 362 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 362, 364 (M+H)⁺.

- e) Se añadió 2,3-difluoroanilina (1,15 g, 8,95 mmoles) a una suspensión de ácido (3-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (2,70 g, 7,46 mmoles) en piridina (30 ml), y la reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió oxiclóruo de fósforo (1,14 g, 7,46 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se añadió más óxido de fósforo (0,5 ml). La reacción se agitó durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo:éter (100 ml:37 ml), y se agitó durante 18 horas. El precipitado se filtró, se suspendió en agua y se neutralizó con hidróxido de amonio (7%, 15 ml). La suspensión amarilla resultante se filtró, se lavó con agua y se secó (pentóxido de fósforo) para dar 2-(3-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida como un polvo naranja (3,15 g, 89% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,64 (br s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,83 (m, 4H), 2,25 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 471, 473 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 473, 475 (M+H)⁺.

- f) Se combinaron 2-(3-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (300 mg, 0,634 mmoles), yoduro de potasio (210 mg, 1,27 mmoles), dimetilamina (2 ml) y 2-(etilamino)etanol (226 mg, 2,54 mmoles), y se calentó hasta 50°C durante 72 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se cargó en una columna biotage de sílice 40S. La elución con diclorometano, seguido de una polaridad creciente hasta diclorometano:metanol (9:1), y después diclorometano:metanol:amoníaco (9:1:0,8), produjo N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como un sólido rosa pálido (181 mg, 54% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,35 (s, 1H), 10,25 (s, 2H), 8,52 (s, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 0,96 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺.

- g) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (372 mg, 0,71 mmoles), produjo fosfato de di-(*tert*-butilo) y 2-[[3-(4-{5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]etil)-amino]etilo (304 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

ES 2 290 529 T3

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,30 (s, 1H), 10,20 (d, 2H), 8,60-8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,80 (br s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,80-3,90 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 0,95 (t, 3H):

5 MS (+ve ESI): 718 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 716 (M-H)⁻.

Ejemplo 29

10

Preparación del Compuesto 29 de la Tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil](isopropil)amino]etil

15 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil](isopropil)amino]etil (372 mg, 0,51 mmoles), produjo el compuesto 29 en la tabla 3 (342 mg, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

20 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,35 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺

25 MS (-ve ESI): 618 (M-H)⁻.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil](isopropil)amino]etil, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

30 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de 2-(isopropilamino)etanol (262 mg, 2,54 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[isopropil(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanquecino (182 mg, 53% de rendimiento):

35 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,35 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (dt, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 0,93 (d, 6H):

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻

40 MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺.

45 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[isopropil(2-hidroxi)etil]amino}propoxi)-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (414 mg, 0,77 mmoles), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil](isopropil)amino]etil (374 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco:

50 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,40 (s, 1H), 10,20 (d, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 6,80 (br s, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 4H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 732 (M+H)⁺

55 MS (-ve ESI): 730 (M-H)⁻.

Ejemplo 30

60

Preparación del Compuesto 30 de la Tabla 3 - dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil]amino]-3-metilbutilo

65 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 3-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil]amino)-3-metilbutilo (490 mg, 0,67 mmoles), produjo el compuesto 30 en la tabla 3 (480 mg, 99% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,40 (d, 6H):

ES 2 290 529 T3

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 618 (M-H)⁻.

5 El fosfato de di-*terc*-butilo y 3-{{3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil}amino}-3-metilbutilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

10 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de 3-amino-3-metilbutan-1-ol (655 mg, 6,36 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanquecino (450 mg, 39% de rendimiento):

15 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,40 (s, 1H), 10,20 (br s, 2H), 8,60-8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 6,80 (br s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,50 (t, 2H), 1,00 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻.

20 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (212 mg, 0,38 mmoles), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 3-{{3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil}amino}-3-metilbutilo (204 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

25 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,40 (s, 1H), 10,20 (d, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 1,10 (s, 6H):

30 MS (+ve ESI): 732 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 730 (M-H)⁻.

35 Ejemplo 31

Preparación del compuesto 31 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-{{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil}pirrolidin-2-il}etilo

40 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-{{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil}pirrolidin-2-il}etilo (204 mg, 0,27 mmoles), produjo el compuesto 31 en la tabla 3 (198 mg, 97% de rendimiento) como una sal de hidrocioruro amarilla pálida:

45 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,60-7,80 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 632 (M+H)⁺

50 MS (-ve ESI): 630 (M-H)⁻.

El fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-{{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil}pirrolidin-2-il}etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

55 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de (2S)-2-(2-hidroxietil)-pirrolidina (731 mg, 6,36 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hidroxietil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanco (260 mg, 22% de rendimiento):

60 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,30 (s, 1H), 10,20 (s, 2H), 8,40-8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 6,80 (br s, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H):

65 MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 550 (M-H)⁻.

ES 2 290 529 T3

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (212 mg, 0,38 mmoles), produjo fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-{(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}-propil]pirrolidin-2-il}etilo (204 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (DMSO *d*₆, 373K): 12,00 (s, 1H), 9,90 (s, 2H), 9,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 6,70 (br s, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 4H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,40 (s, 18H), 0,90-1,00 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 742 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 740 (M-H)⁻.

Ejemplo 32

*Preparación del Compuesto 32 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil]pirrolidin-2-il}metilo (355 mg, 0,49 mmoles), produjo el compuesto 32 en la tabla 3 (355 mg, 100% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida (como el dihidrato):

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 12,00 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,10-4,30 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 4H), 1,85-2,10 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 618 (M+H)⁺.

El fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de D-prolinol (257 mg, 2,54 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido rosa (206 mg, 60% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 11,60 (br s, 7H), 10,25 (s, 1H), 8,52 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,60-1,90 (m, 4H):

MS (-ve ESI): 536 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (437 mg, 0,81 mmoles), produjo fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}-propil]pirrolidin-2-il}metilo (355 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 12,30 (br s, 1H), 10,20 (s, 2H), 8,50 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 6,78 (br s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (s, 18H):

MS (-ve ESI): 728 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 730 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

*Preparación del Compuesto 33 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil](propil)amino]etilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi}propil](propil)amino]etilo (271 mg, 0,37 mmoles), produjo el compuesto 33 en la tabla 3 (266 mg, 98% de rendimiento) como la sal de dihidrocloruro:

ES 2 290 529 T3

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,02 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,23-4,37 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

5 MS (+ve ESI): 618,4 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 620,4 (M-H)⁻.

10 El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

15 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (262 mg, 2,54 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido rosa (168 mg, 49% de rendimiento):

15 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,35 (s, 1H), 10,22 (s, 2H), 8,51 (s, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,82 (t, 3H):

20 MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺.

25 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](propil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (690 mg, 1,28 mmoles), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo (271 mg, 29% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

30 MS (-ve ESI): 730 (M-H)⁻

MS (+ve ESI): 732 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

35 *Preparación del Compuesto 34 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etilo*

40 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etilo (400 mg, 0,54 mmoles), produjo el compuesto 34 en la tabla 3 (360 mg, 95% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida:

45 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

50 El fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

55 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de 2-(butilamino)etanol (891 mg, 7,61 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](butil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo pálido (625 mg, 45% de rendimiento):

60 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,65(s, 1H), 12,32 (s, 1H), 10,17 (m, 2H), 8,52 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 6,78 (br s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,84 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

65 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](butil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (605 mg, 1,09 mmoles), produjo fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](butil)amino]etilo (400 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

ES 2 290 529 T3

RMN ¹H (CDCl₃): 12,80 (br s, 1H), 9,47 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,15 (br s, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (s, 18H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,89 (t, 3H):

5

MS (+ve ESI): 746 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

10 *Preparación del Compuesto 35 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclopentil [3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil

15 (405 mg, 0,53 mmoles), produjo el compuesto 35 en la tabla 3 (388 mg, 100% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida:

20 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 646 (M+H)⁺.

25 El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de 2-(ciclopentilamino)etanol (1,00 g, 7,75 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo pálido (533 mg, 37% de rendimiento):

30

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,66 (s, 1H), 12,30 (s, 1H), 10,16 (m, 2H), 8,52 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,06-7,40 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (m, 2H):

35

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺.

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (482 mg, 0,85 mmol), produjo fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil (411 mg, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

40

45 RMN ¹H (CDCl₃): 12,70 (br s, 1H), 9,35 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,98 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (s, 18H), 1,35 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 758 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 36

Preparación del Compuesto 36 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

55 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (425 mg, 0,58 mmol), produjo el compuesto 36 en la tabla 3 (400 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

60 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,00 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,15-4,32 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,52-3,72 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,24-2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 618 (M+H)⁺.

65

El fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}-metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

ES 2 290 529 T3

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de L-prolinol (770 mg, 7,62 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo pálido (547 mg, 40% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,66 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 10,20 (m, 2H), 8,51 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,77 (br s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,90-3,42 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (485 mg, 0,90 mmoles), produjo fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (430 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (CDCl₃): 12,70 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,22 (br s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,85-2,05 (m, 3H), 1,55-1,85 (m, 3H), 1,45 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 730 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

*Preparación del Compuesto 37 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (654 mg, 0,92 mmoles), produjo el compuesto 37 en la tabla 3 (596 mg, 97% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro blanquecina:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,95 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,19 (q, 1H), 2,31 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,81 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 599,8 (M+H)⁺.

El fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de L-prolinol (0,89 ml, 8,80 mmoles) y 2-(3-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (1,00 g, 2,20 mmoles) produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida, como un sólido crema (795 mg, 70% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,35 (m, 1H), 10,42 (s, 1H), 10,19 (m, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,15 (q, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 520,1 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (730 mg, 1,41 mmoles), produjo el fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (654 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

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

- c) Se añadió gota a gota trifluoroacetato de pentafluorofenilo (23,25 g, 83 mmoles) a una disolución de ácido (3-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (15,0 g, 41 mmoles) y piridina (6,7 ml, 83 mmoles) en dimetilformamida (150 ml) con enfriamiento, para mantener la temperatura de la disolución a < 23°C. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de 3-fluoroanilina (9,22 g, 83 mmoles). La reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, y

ES 2 290 529 T3

después se añadió una porción adicional de 3-fluoroanilina (2 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido (0,1 M) y hielo (aprox. 500 ml), y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y después con éter dietílico, y después se secó para dar 2-(3-
5 {[(7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (17,7 g, 94% de rendimiento) como un sólido marrón:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,50 (br s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,27 (quintete, 2H).

MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

15 *Preparación del Compuesto 38 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil]amino}etil*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclopentil
20 [3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil]amino}etil (572 mg, 0,77 mmoles), produjo el compuesto 38 en la tabla 3 (568 mg, 100% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,95 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (t, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,60 (m, 2H),
25 2,08 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,56 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 628,4 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil]amino}etil, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 37a, pero partiendo de 2-(ciclopentilamino)etanol (1,13 ml, 8,80 mmoles), produjo 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)propoxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida como un sólido crema (620 mg, 51% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,31 (m, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,16 (m, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (t, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,54 (obs m, 2H), 1,86 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 548,1 (M+H)⁺.

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propoxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]-N-(3-fluorofenil)acetamida (580 mg, 1,06 mmoles), produjo el fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil]amino}etil (572 mg, 72% de rendimiento), como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

Ejemplo 39

Preparación del Compuesto 39 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil]etil]amino}etil

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-
55 [(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil]etil]amino}etil (539 mg, 0,77 mmoles), produjo el compuesto 39 en la tabla 3 (504 mg, 99% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,98 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,89 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,27 (q, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,28 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 587,8 (M+H)⁺.

El fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il]oxi)propil]etil]amino}etil, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

ES 2 290 529 T3

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 37a, pero partiendo de *N*-(etilamino)etanol (1,07 ml, 11,0 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo (660 mg, 59% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,31 (m, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,15 (m, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 1,89 (t, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 508,4 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (620 mg, 1,22 mmoles), produjo el fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo (539 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

El Compuesto 39, sintetizado anteriormente como la sal de dihidrocloruro, también se podía haber preparado como la base libre según el siguiente método:

- c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6d, pero partiendo del Compuesto 39, produjo la base libre del Compuesto 39 como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,53 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,13 (q, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,24 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 588 (M+H)⁺.

C₂₆H₃₁FN₇O₆P + 3,0 H₂O requiere C, 48,7%; H, 5,8%; N, 15,3%; Encontrado C, 48,8%; H, 5,35%; N, 15,15%.

Ejemplo 40

Preparación del Compuesto 40 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)-amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo (247 mg, 0,35 mmoles), produjo el compuesto 40 en la tabla 3 (235 mg, 100% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,98 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,89 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,05 (t, 2H), 1,35 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 601,8 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 37a, pero partiendo de 3-amino-3-metilbutan-1-ol (1,15 ml, 11,0 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo pálido (310 mg, 27% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,31 (m, 1H), 10,40 (m, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,52 (t, 2H), 1,04 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 522,5 (M+H)⁺.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (310 mg, 0,59 mmoles), produjo el fosfato de di-*tert*-butilo y 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}-3-metilbutilo (247 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

ES 2 290 529 T3

Ejemplo 41

Preparación del Compuesto 41 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)-amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo (270 mg, 0,38 mmoles), produjo el compuesto 41 en la tabla 3 (248 mg, 96% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,98 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,94 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 602 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 600 (M-H)⁻.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 37a, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (0,89 g, 8,6 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo pálido (480 mg, 32% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,30 (br s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,15 (br s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,15 (br s, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,78 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,33-2,75 (m, 6H), 1,90 (t, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,80 (m, 3H):

MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 520 (M-H)⁻.

b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (470 mg, 0,90 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]-etilo (271 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,08 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (m, 20H), 0,89 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 714 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 712 (M-H)⁻.

Ejemplo 42

Preparación del Compuesto 42 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo (280 mg, 0,39 mmoles), produjo el compuesto 42 en la tabla 3 (268 mg, 100% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,96 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,22-2,37 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,79 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 600 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 598 (M-H)⁻.

El fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)-amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

ES 2 290 529 T3

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 37a, pero partiendo de D-prolinol (0,87 g, 8,6 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo pálido (530 mg, 35% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,33 (br s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,20 (br s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,49-1,73 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 518 (M-H)⁻.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (530 mg, 1,02 mmoles), produjo el fosfato de di(*tert*-butilo) y {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]-pirrolidin-2-il}metilo (280 mg, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

MS (+ve ESI): 712 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 710 (M-H)⁻.

Ejemplo 43

- Preparación del Compuesto 43 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)-amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo (45 mg, 0,06 mmoles), produjo el compuesto 43 en la tabla 3 (36 mg, 95% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro amarilla pálida:

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 8,78-9,10 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 2H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,65-6,79 (br m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,95-4,02 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,15-3,25 (m, 4H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,05-2,1 S (m, 2H), 1,31 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 602 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 37a, pero partiendo de 3-aminopropan-1-ol (247 mg, 3,3 mmoles), produjo *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido amarillo pálido (295 mg, 54% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,42 (br s, 1H), 8,43-8,54 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,56-6,78 (br m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 494 (M+H)⁺.

- b) Se añadió tri(acetoxi)borohidruro (750 mg, 1,48 mmoles) a una disolución de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (290 mg, 0,59 mmoles) y acetaldehído (39 mg, 0,88 mmoles) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 3-12% de metanol : diclorometano. La evaporación de las fracciones *a vacio* produjo 2-{3-[(7-{3-[[etil(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (105 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco:

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,41 (br s, 1H), 10,13-10,30 (br s, 1H), 8,43-8,55 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,09-7,21 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,65-6,81 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,41-2,58 (m, 6H en DMSO), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 2H), 0,94 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺.

- c) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[[etil(3-hidroxi)propil]amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (90 mg, 0,17 mmoles):

ES 2 290 529 T3

les), produjo el fosfato de di-*tert*-butilo y 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]propilo (45 mg, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

5 MS (+ve ESI): 714 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 712 (M-H)⁻.

Ejemplo 44

10

*Preparación del Compuesto 44 de la tabla 3 - dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo*

15 Se solubilizó fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]-etilo (200 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (7 ml), y se trató con una mezcla de dioxano/ácido clorhídrico (4,0 N, 0,5 ml) a 20°C toda la noche. Se recuperó un sólido amarillo claro mediante filtración, y se secó *a vacío* (55°C, 12 h) para dar dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo (200 mg, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

20

RMN ¹H (DMSO *d*₆, CH₃COOD): 8,95 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (m, 2H):

25 MS (+ve ESI): 618 (M+H)⁺.

El fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

30

a) Se añadió 2-((2-metoxietil)amino)etanol (750 mg, 6,29 mmoles) a una disolución de 2-(3-{[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (960 mg, 2,11 mmoles) y yoduro de potasio (700 mg, 4,22 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas, se enfrió, se añadió sobre una columna de gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía eluyendo sucesivamente con diclorometano, diclorometano: metanol 96: 4 hasta 92: 8 para dar *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (600 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

35

RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 9,0 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,28 (m, 2H):

40

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

45

b) Se añadió lentamente fosforamidito de di-*tert*-butilo y dietilo (0,56 ml, 2 mmoles) a una mezcla de *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]acetamida (540 mg; 1 mmol) y tetrazol (200 mg, 3 mmoles) en dimetilformamida (5 ml), a 20°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió entonces hasta 0°C, y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (9,0 N, 0,33 ml, 2,93 mmoles) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se añadió metabisulfito de sodio (1,14 g, 6 mmoles) en disolución en agua (12 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, la cual se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después se evaporaron los disolventes y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano: amoníaco metanólico (3,0 N), 96:4 hasta 94:6, para dar fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil)-amino]etilo (220 mg, 30% de rendimiento):

50

55 RMN ¹H (DMSO *d*₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,44 (s, 18H):

60

MS (+ve ESI): 730 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

65

*Preparación del Compuesto 45 de la tabla 4 - dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etilo (550 mg,

ES 2 290 529 T3

0,74 mmoles), produjo el compuesto 45 en la tabla 4 (504 mg, 96% de rendimiento) como la sal de dihidrocloruro:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,95 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 0,90 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 632 (M-H)⁻.

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)butil}(propil)amino)etil]o, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Se añadió 1,4-dihidroxi-butano (33,0 ml, 366 mmoles) durante 10 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (14,6 g de una dispersión al 60% en aceite, 366 mmoles) en dimetilacetamida (200 ml) a 0°C, y la reacción se agitó durante 15 minutos antes de calentarla hasta 60°C. Se añadió una disolución de 7-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (10,0 g, 61,0 mmoles) en dimetilacetamida (60 ml) durante 5 minutos, y la reacción se agitó a 110°C durante otras 5 horas. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo (500 g) y se trató con salmuera (500 ml) y ácido clorhídrico 5,0 N (hasta pH <6). El sólido resultante se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y con éter dietílico, y se recogió después en dimetilacetamida (100 ml). La reacción se filtró, y el filtrado se evaporó *a vacío* para dar 7-(4-hidroxi-butoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona (5,88 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanco después de secar *a vacío*:

RMN ¹H (DMSO d₆): 8,15 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 235 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 233 (M-H)⁻.

- b) Se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a una suspensión agitada de 7-(4-hidroxi-butoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona (4,86 g, 20,0 mmoles) en cloruro de tionilo (50 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió, el exceso de cloruro de tionilo se evaporó *a vacío*, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml) antes de recogerlo en dimetilacetamida (50 ml). Se añadieron ácido 5-amino-1*H*-pirazol-3-acético (2,82 g, 20 mmoles) y ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (5,0 ml, 20 mmoles), y la reacción se agitó a 90°C durante 40 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo (500 ml), y se acidificó hasta pH >12 con disolución acuosa al 40% de hidróxido de sodio. La reacción se filtró, el filtrado se acidificó hasta pH <4,8, y el sólido que precipitó se recogió mediante filtración por succión para dar ácido (3-{[7-(4-clorobutoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (7,07 g, 91% de rendimiento) como un sólido naranja pálido:

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,45 (br s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,90 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 376 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 374 (M-H)⁻.

- c) Se añadió oxiclورو de fósforo (1,8 ml, 19,5 mmoles) a una suspensión agitada de 2,3-difluoroanilina (2,88 g, 22,3 mmoles), ácido (3-{[7-(4-clorobutoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (6,97 g, 18,6 mmoles) y piridina (100 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 2,5 horas a 0°C, se añadió oxiclورو de fósforo adicional (0,3 ml), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y éter dietílico (100 ml), la reacción se agitó y el sólido pegajoso se recogió por filtración antes de suspenderlo en agua (300 ml). Se añadió amoníaco acuoso diluido hasta que el pH fue >7, y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El lavado del sólido resultante con agua y después con acetonitrilo, seguido de un secado prolongado *a vacío*, produjo 2-(3-{[7-(4-clorobutoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (7,6 g, 84% de rendimiento) como un sólido marrón pálido:

RMN ¹H (DMSO d₆): 10,20 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 1,88 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 487 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 485 (M-H)⁻.

ES 2 290 529 T3

- d) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 28f, pero partiendo de 2-(propilamino)etanol (765 mg, 7,40 mmoles) y 2-(3-{[7-(4-clorobutoxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida (1,20 g, 2,47 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-{[7-(4-[propil(2-hidroxi)etil]amino]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido marrón (625 mg, 46% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 10,3 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,1 (s, 1H), 6,58 (br, s, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,81 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 552 (M-H)⁻.

- e) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-{[7-(4-(2-hidroxi)etil(propil)amino]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (540 mg, 0,98 mmoles), produjo el fosfato de di-*tert*-butilo y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]-(propil)amino]etilo (566 mg, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 12,3 (s, 1H), 10,18 (m, 2H), 8,51 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,39 (s, 18H), 0,85 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 746 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 744 (M-H)⁻.

30 Ejemplo 46

*Preparación del Compuesto 46 de la tabla 4 - dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etilo*

Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etilo (386 mg, 0,53 mmoles), produjo el compuesto 46 en la tabla 4 (340 mg, 93% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro blanca:

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 11,97 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 1,87 (m, 4H), 1,25 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 619 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 617 (M-H)⁻.

El fosfato de di(*tert*-butilo) y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 45d, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (468 mg, 5,25 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-{[7-(4-[etil(2-hidroxi)etil]amino]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanquecino (443 mg, 47% de rendimiento):

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 10,25 (br s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,58 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻.

- b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-{[7-(4-[etil(2-hidroxi)etil]amino]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (385 mg, 0,71 mmoles), produjo el fosfato de di-(*tert*-butilo) y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]-(etil)amino]etilo (393 mg, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 12,30 (s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 0,97 (t, 3H):

ES 2 290 529 T3

MS (+ve ESI): 732 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 730 (M-H)⁻.

5 Ejemplo 47

Preparación del Compuesto 47 de la tabla 4 - dihidrogenofosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo

10 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo (464 mg, 0,62 mmoles), produjo el compuesto 47 en la tabla 4 (400 mg, 91% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro blanquecina:

15 RMN ¹H (DMSO d₆): 11,95 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,2 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,7-2,1 (m, 7H):

MS (+ve ESI): 631 (M+H)⁺

20 MS (-ve ESI): 630 (M-H)⁻.

El fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

25 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 45d, pero partiendo de D-prolinol (530 mg, 5,25 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanquecino (516 mg, 54% de rendimiento):

30 RMN ¹H (DMSO d₆): 10,25 (br s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,6 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,6 (m, 5H):

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺

35 MS (-ve ESI): 550 (M-H).

40 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (450 mg, 0,82 mmoles), produjo el fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo (470 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

45 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,3 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,62 (m, 5H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 744 (M+H)⁺

50 MS (-ve ESI): 742 (M-H)⁻.

Ejemplo 48

55 *Preparación del Compuesto 48 de la tabla 4 - dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo*

60 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo (250 mg, 0,35 mmoles), produjo el compuesto 48 en la tabla 4 (263 mg, 100% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro blanquecina:

RMN ¹H (DMSO d₆): 11,95 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,85 (m, 4H):

65 MS (+ve ESI): 605 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 603 (M-H)⁻.

ES 2 290 529 T3

El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- 5 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 45d, pero partiendo de 2-(metilamino)etanol (394 mg, 5,25 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]butoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanquecino (536 mg, 58% de rendimiento):

10 RMN ¹H (DMSO d₆): 10,25 (br s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,58 (br s, 1H), 4,3 (br s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 2H):

10 MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻.

- 15 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]butoxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (460 mg, 0,88 mmoles), produjo el fosfato de di-*terc*-butilo y 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etilo (368 mg, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

20 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,30 (s, 1H), 10,17 (m, 2H), 8,50 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 18H):

25 MS (+ve ESI): 718 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 716 (M-H)⁻.

30 Ejemplo 49

*Preparación del Compuesto 49 de la tabla 4 - dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo*

35 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo (386 mg, 0,53 mmoles), produjo el compuesto 49 en la tabla 4 (340 mg, 93% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro blanquecina:

40 RMN ¹H (DMSO d₆): 11,7 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,75-2,1 (m, 7H):

45 MS (+ve ESI): 630 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 632 (M-H)⁻.

El fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metilo, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

- 50 a) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 45d, pero partiendo de L-prolinol (530 mg, 5,25 mmoles), produjo *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida como un sólido blanquecino (550 mg, 57% de rendimiento):

55 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,38 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,62 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,58 (m, 5H):

60 MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 550 (M-H)⁻.

- 65 b) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida (340 mg, 0,62 mmoles), produjo el fosfato de di(*terc*-butilo) y {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)-butil]pirrolidin-2-il}metilo (328 mg, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

ES 2 290 529 T3

RMN ¹H (DMSO d₆): 12,30 (br s, 1H), 10,15 (s, 2H), 8,48 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,75 (br s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,60 (m, 5H), 1,38 (s, 18H):

5 MS (+ve ESI): 744 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 742 (M-H)⁻.

Ejemplo 50

10

Preparación del Compuesto 50 de la tabla 5 - dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil

15 Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero partiendo de fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil (275 mg, 0,38 mmoles), produjo el compuesto 50 en la tabla 5 (260 mg, 100% de rendimiento) como una sal de dihidrocloruro blanquecina:

20 RMN ¹H (DMSO d₆): 12,0 (br s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,31 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 606 (M+H)⁺.

25 El fosfato de di-*terc*-butilo y 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etil, usado como material de partida, se obtuvo según lo siguiente:

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

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

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

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

50 c) Una mezcla de 7-(benciloxi)-4-cloro-6-fluoroquinazolina (1,20 g, 4,16 mmoles) y 2-(3-amino-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (0,97 g, 4,15 mmoles) se calentó a reflujo en 2-propanol (20 ml) durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico, y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El secado prolongado *a vacío* produjo 2-(3-{[7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (2,00 g, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

55 RMN ¹H (DMSO d₆): 11,72 (br s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 5H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,84 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 487 (M+H)⁺.

60 d) Una disolución de 2-(3-{[7-(benciloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (sal de hidrocлoruro) (1,95 g, 3,74 mmoles) en ácido trifluoroacético (20 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el ácido trifluoroacético se eliminó *a vacío*. La trituración del residuo con éter dietílico (2 x 25 ml) produjo 2-{3-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (2,00 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

65 MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

ES 2 290 529 T3

e) Se añadió carbonato de cesio (2,67 g, 8,2 mmoles) a una disolución agitada de 2-{3-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (2,09 g, 4,10 mmoles) y 3-bromo-1-cloropropano (0,44 ml, 4,5 mmoles) en dimetilformamida (20 ml), y la reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua (150 ml), y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 3-8% de metanol: diclorometano, dio 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (1,10 g, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, tras la evaporación del disolvente *a vacio*:

MS (+ve ESI): 473 (M+H)⁺.

f) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 45d, pero partiendo de 2-(etilamino)etanol (282 mg, 3,17 mmoles) y 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (500 mg, 1,06 mmoles), produjo 2-(3-[[7-(3-[[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi]-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (408 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanquecino:

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 12,40 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,78 (br s, 1H), 4,28 (m, 3H), 3,75 (br s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,50 (m, 4H en DMSO), 1,91 (m, 2H), 0,98 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺.

g) Una reacción análoga a la descrita en el ejemplo 6c, pero partiendo de 2-{3-[(7-{3-[[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi]-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (266 mg, 0,51 mmoles), produjo el fosfato de di-*tert*-butilo y 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)-propil]amino]etil} (288 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

RMN ¹H (CDCl₃): 12,70 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,24 (br s, 1H), 4,14 (t, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,48 (s, 18H), 1,05 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 718 (M+H)⁺.

La 2-(3-amino-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida, usada en la etapa 50c, se preparó según lo siguiente:

h) Se añadió gota a gota trifluoroacetato de pentafluorofenilo (11,9 g, 42,5 mmoles) a una disolución de ácido (3-amino-1*H*-pirazol-5-il)acético (3,00 g, 21,3 mmoles) y piridina (3,80 ml, 46,7 mmoles) en dimetilformamida (25 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 90 minutos antes de la adición de 3-fluoroanilina (4,10 ml, 42,5 mmoles). La reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, y después se vertió en ácido clorhídrico 0,2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La adición de éter dietílico en exceso provocó la precipitación de 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)-acetamida (2,08 g, 30% de rendimiento), que se aisló como un sólido naranja pálido:

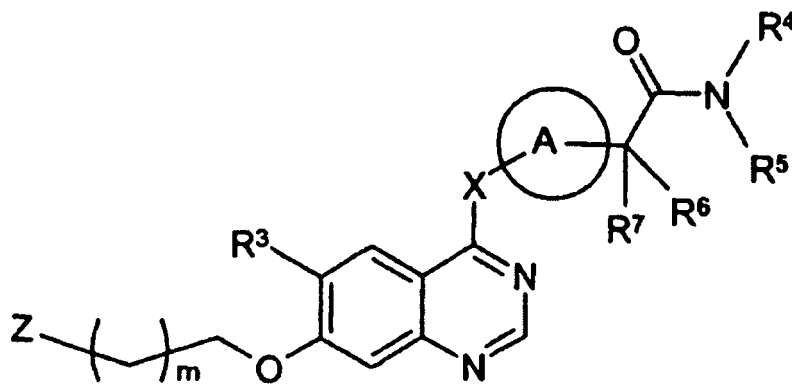
MS (+ve ESI): 331 (M+H)⁺.

i) Una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)acetamida (3,10 g, 9,4 mmoles) en metanol (25 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2,0N (20 ml, 40 mmol) se calentó a 50°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se basificó con hidrogenocarbonato de sodio sólido, y después se concentró *a vacio* hasta que comenzó a precipitar un sólido. La recolección del sólido resultante mediante filtración por succión, seguido del secado prolongado *a vacio*, produjo 2-(3-amino-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (1,05 g, 48% de rendimiento) como un sólido marrón pálido:

RMN ¹H (DMSO *d*₆): 11,25 (br s, 1H), 10,30 (br s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,48 (s, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



fórmula (I)

25 en la que

A es heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales;

30 X es O, S, S(O), S(O)₂ o NR¹⁴;

m es 0, 1, 2 ó 3;

35 Z es un grupo seleccionado de -NR¹R², fosfonooxi, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ el cual está sustituido con fosfonooxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi, y un anillo de 4 a 7 miembros enlazado vía un átomo de carbono que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, anillo el cual puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con fosfonooxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄;

40 R¹ es un grupo seleccionado de -COR⁸, -CONR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está sustituido con fosfonooxi y opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi;

45 R² es un grupo seleccionado de hidrógeno, -COR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹ y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄, -S(O)_pR¹¹ (en el que p es 0, 1 ó 2) o fosfonooxi, o R² es un grupo seleccionado de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

50 o R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, anillo el cual puede estar saturado, insaturado o parcialmente saturado, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄;

55 R³ es un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -OR¹², -CHR¹²R¹³, -OC(O)R¹², -C(O)R¹², -NR¹²C(O)R¹³, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹²SO₂R¹³ y -NR¹²R¹³;

R⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, arilo y aril-alquilo C₁₋₄, grupo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, metilo, etilo, ciclopropilo y etinilo;

60 R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄;

65 R⁸ es alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi y opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi;

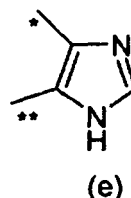
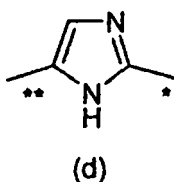
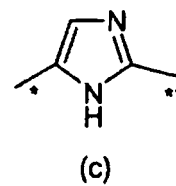
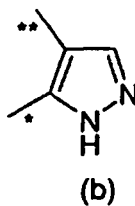
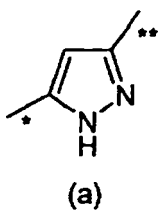
ES 2 290 529 T3

R⁹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄, S(O)_q (en el que q es 0, 1 ó 2) o fosfonooxi;

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y heterociclilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un grupo de fórmula (a), (b), (c), (d) o (e):



en las que * es el punto de unión al grupo X de fórmula (I), y ** es el punto de unión al grupo (CR⁶R⁷) de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A es un grupo de fórmula (a) según la reivindicación 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es NR¹⁴, O o S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que X es NR¹⁴, y R¹⁴ es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que X es NH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m es 0, 2 ó 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que m es 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es -NR¹R² o un anillo saturado de 5 a 6 miembros, enlazado vía un átomo de carbono, que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con fosfonooxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con fosfonooxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que Z es -NR¹R²; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi, y R² es un grupo que se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² es un grupo seleccionado de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R¹ es 2-fosfonooxietilo, 2-fosfonooxi-1,1-dimetiletilo, 2-fosfonooxi-2-metiletilo, 3-fosfonooxi-1,1-dimetilpropilo, 3-fosfonooxipropilo y 4-fosfonooxi-butilo, y R² es hidrógeno, alilo, 2-propinilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, butilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2-metoxietilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 290 529 T3

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es 2-fosfonooxietilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z es -NR¹R², y R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina, pirrolidina o piperazina que está sustituido con un grupo seleccionado de fosfonooxi, fosfonooximetilo, 2-fosfonooxietilo, *N*-etil-*N*-(2-fosfonooxietil)aminoetilo y *N*-(2-fosfonooxietil)-aminometilo, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 metilos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman 2-(fosfonooximetil)pirrolidinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que R⁴ es 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo o 2,3-difluorofenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que R⁴ es 3-fluorofenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que R⁵ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que R³ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que R³ es metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁶ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁷ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que:

A es un grupo de fórmula (a), como se define en la reivindicación 2;

X es NH;

m es 1, 2 ó 3;

Z es -NR¹R²;

R¹ es alquilo C₁₋₅ sustituido con fosfonooxi;

R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄; o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno; y

R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 290 529 T3

27. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que:

A es un grupo de fórmula (a), como se define en la reivindicación 2;

5 X es NH;

m es 0, 1, ó 2;

10 Z es -NR¹R²;

R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en el que el anillo está sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con un grupo seleccionado de fosfonooxi y alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ el cual está sustituido con fosfonooxi o -NR⁸R⁹, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además sobre el carbono o el nitrógeno con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄;

R³ es alcoxi C₁₋₄, halo o hidrógeno;

20 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 fluoro o cloro;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

25 R⁸ es 2-fosfonooxietilo; y

R⁹ es hidrógeno, metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

28. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

Dihidrogenofosfato de {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]piperidin-4-il}metilo;

35

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etilo;

40

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

45

Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}-oxi)propil]pirrolidin-2-il}metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

50

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-piraxol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo;

55

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]etilo;

60

Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](isobutil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{2,2-dimetilpropil}[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo;

65

Dihidrogenofosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil]pipendin-3-ilo;

ES 2 290 529 T3

Dihidrogenofosfato de (2*S*)-1-[3-(4-[(5-(2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il)metilo;

5 Dihidrogenofosfato de ((2*S*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il)metilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo;

10 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil](etil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-{{3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il)oxi)propil]amino-2-metilpropilo};

15 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil](propil)amino]etilo;

20 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil]pirrolidin-2-il)metilo};

Dihidrogenofosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil](etil)amino]propilo;

25 Dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)aminol]-quinazolin-7-il)oxi)propil](2-metoxietil)amino]etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)butil](propil)amino]etilo;

30 Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)butil](etil)amino]etilo;

35 Dihidrogenofosfato de {(2*R*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)butil]pirrolidin-2-il)metilo};

Dihidrogenofosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)butil](metil)amino]etilo;

40 Dihidrogenofosfato de {(2*S*)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)butil]pirrolidin-2-il)metilo}; y

Dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il)oxi)propil]amino}etilo;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

29. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que es dihidrogenofosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi)propil](etil)amino]etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto según la reivindicación 1, que es dihidrogenofosfato de 3-{{3-({4-[(5-{2-[(3-fluoro-fenil)amino]-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il)oxi)propil]amino}-3-metilbutilo}.

55 31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 32. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia.

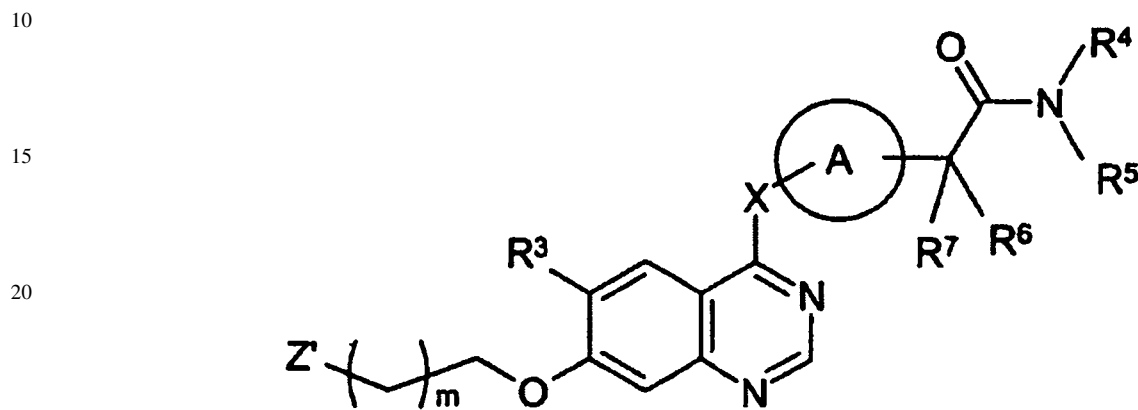
33. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de una o más Aurora quinasa.

65 34. Uso según la reivindicación 32, en el que la Aurora quinasa es Aurora-A quinasa o Aurora-B quinasa.

ES 2 290 529 T3

35. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, pancreático o de vejiga, y renal, o leucemias y linfomas.

5 36. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento el cual comprende convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) mediante fosforilación de un grupo hidroxilo apropiado:



fórmula (II)

30 en la que A, X, m, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son como se definen para la fórmula (I); y Z' es un grupo seleccionado de -NR^{1'}R^{2'}, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ el cual está sustituido con hidroxilo, o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, y un anillo de 4 a 7 miembros, enlazado vía un átomo de carbono, que contiene un átomo de nitrógeno, y que contiene opcionalmente otro átomo de nitrógeno, anillo el cual puede estar saturado, insaturado o parcialmente saturado, en el que el anillo está sustituido en el carbono o en el nitrógeno con hidroxilo o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además en el carbono o en el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄; R^{1'} es un grupo seleccionado de -COR^{8'}, -CONR^{8'}R^{9'} y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está sustituido con hidroxilo y opcionalmente está sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi; R^{2'} es un grupo seleccionado de hidrógeno, -COR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹ y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo o alcoxi C₁₋₄, o -S(O)_pR¹¹ (en el que p es 0, 1 ó 2) o hidroxilo, o R² se selecciona de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

40 o R^{1'} y R^{2'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional que puede estar saturado, insaturado o parcialmente saturado, en el que el anillo está sustituido en el carbono o en el nitrógeno con un grupo seleccionado de hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, o NR^{8'}R^{9'}, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido además en el carbono o en el nitrógeno con 1, 2 ó 3 grupos halo o alquilo C₁₋₄; y en el que R^{8'} es alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido además con 1 ó 2 grupos halo o metoxi;

y después, si es necesario:

- 50
- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y/o
 - ii) eliminar cualquiera de los grupos protectores; y/o
 - iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55

37. Uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y un agente quimioterapéutico seleccionado de uno o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 60
- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, y combinaciones de los mismos;
 - (ii) agentes citostáticos;
 - (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas;
 - (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento;
- 65

ES 2 290 529 T3

(v) agentes antiangiogénicos;

(vi) agentes que dañan la vasculatura;

5 (vii) terapias antisentido;

(viii) enfoques de terapia génica; y

(ix) enfoques inmunoterapéuticos;

10

en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65