

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 833 025**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)
C07D 239/04 (2006.01)
C07D 239/80 (2006.01)
C07D 239/90 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015 PCT/US2015/035157**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191752**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015 E 15739040 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020 EP 3154958**

54 Título: **Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa**

30 Prioridad:

13.06.2014 US 201462012222 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAI, SHAOPEI;
DU, ZHIMIN;
KAPLAN, JOSHUA;
LOYER-DREW, JENNIFER, A.;
NADUTHAMBI, DEVAN;
PHILLIPS, BARTON, W.;
PHILLIPS, GARY;
VAN VELDHUIZEN, JOSHUA;
WATXINS, WILLIAM, J. y
YEUNG, SUET, CHUNG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 833 025 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa

5 **CAMPO**

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

10 **ANTECEDENTES**

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

20 Se proponen tres clases de PI 3-quinasa (PI3K) en base a las especificidades del sustrato. Las PI3K de clase I fosforilan el fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, respectivamente. Además, las PI3K de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato, y las PI3K de clase III fosforilan PI.

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

30 Los estudios también han demostrado que cada isoforma de PI3K tiene un patrón de expresión distinto. Por ejemplo, *PIK3CA*, que codifica PI3K α , se encuentra frecuentemente mutada en cánceres humanos (Engelman, Nat. Rev. Cancer, 9:550-562, 2009). También, PI3K δ se expresa generalmente en células hematopoyéticas. Además, se ha demostrado que las isoformas de PI3K están asociadas con señales de proliferación o supervivencia en cánceres, enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Como cada isoforma de PI3K tiene una función biológica diferente, las isoformas de PI3K son objetivos potenciales para tratar el cáncer o el trastorno (Patentes de Estados Unidos N° 6.800.620; 8.435.988; 8.673.906; Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US2013/0274253).

Por tanto, hay una necesidad de desarrollar agentes terapéuticos que inhiban las isoformas de PI3K para tratar enfermedades, trastornos o afecciones mediados por PI3K.

45 La WO 20140/23083 se refiere a un compuesto inhibidor de PI3K δ de una fórmula específica, sales farmacéuticamente aceptables estereoisómeros o compuestos deuterados del mismo, métodos de preparación de estos compuestos, una preparación farmacéutica que contiene estos compuestos, y el uso de los mismos para la preparación de un medicamento para tratar trastornos inflamatorios o tumores.

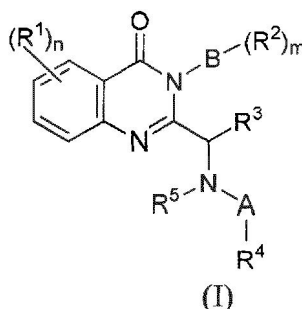
50 La US 2002/161014 se refiere a métodos para inhibir la actividad de la isoforma delta de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K δ), y métodos para tratar enfermedades, como trastornos de inmunidad e inflamación en los que PI3K δ desempeña una función en la función leucocitaria.

55 **SUMARIO**

La presente solicitud proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de las isoformas de PI3K. La solicitud también proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos de uso y elaboración de los compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que están mediadas por isoformas de PI3K. La aplicación también proporciona compuestos para su uso en terapia. La solicitud proporciona además compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K. Además, la solicitud proporciona usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K.

65 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de fórmula

(I):



en donde

n es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1 o 2;

A es un enlace sencillo o C(O);

B es heterocicloalquilo de tres a diez miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N y O, en donde el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

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

cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y -NH₂;

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

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un grupo aromático y por lo menos dos heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquínilo C₂₋₄, y -NH₂; y

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

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

en donde los términos "alquilo opcionalmente sustituido", "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido", "haloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "alcoxi opcionalmente sustituido", "sulfonilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido", significan que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el grupo designado pueden o no ser reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquénilo, alquínilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

o

b) n es 1 o 2;

m es 0, 1, o 2;

A es un doble enlace o C(O);

B es un heterocicloalquilo de cuatro a ocho miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N y O, en donde el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₈, en donde cada una de las fracciones de alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituida con arilo C₆₋₁₀ o alcoxi C₁₋₆, en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, y cicloalquilo C₃₋₈, en donde el heterocicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

cada R² se selecciona independientemente de halo, -NH₂, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

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

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un grupo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, y alquínilo C₂₋₄; y

R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo, en donde R³, R⁵ y los átomos a los que están unidos pueden formar

opcionalmente un grupo heterocíclico de cinco miembros;

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

5 La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto que tienen la estructura de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, en donde

10 (i) cada R¹ se selecciona de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo y propilo; y/o

(ii) cada R² se selecciona de fluoro, cloro, bromo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, fluoropropilo, preferiblemente cada R² se selecciona de -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, fluoropropilo; y/o

15 (iii) R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo y ciclobutilo; y/o

(iv) R⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo: o
20 R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo; y/o

(v) R⁴ es un heteroarilo que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros seleccionados del grupo. que consiste de halo, ciano, -NH₂ y alquilo C₁₋₄

25 preferiblemente R⁴ es un pirimidinilo o pirazinilo, en donde la fracción de pirimidinilo o pirazinilo está opcionalmente sustituida con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, fluoro, ciano, metilo, etilo, propilo, y -NH₂, o

30 R⁴ se selecciona de purinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, e imidazotriazinilo; en donde cada fracción está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, y -NH₂; y/o

(v) B es azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo o piperazinilo; cada uno de las fracciones de azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo, y piperazinilo está opcionalmente sustituida con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, preferiblemente B es azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o piperazinilo.

40 En el primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o atropisómero de los mismos. En realizaciones adicionales, el compuesto es un enantiómero (S). En otras realizaciones, el compuesto es un enantiómero (R). En otras realizaciones adicionales, el compuesto es un atropisómero.

45 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto del primer aspecto, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden seleccionarse de portadores, adyuvantes y excipientes.

50 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto del primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un humano con necesidad de ello, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer, enfermedades malignas hematológicas, leucemias, linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas, tumor sólido, inflamación, fibrosis, trastornos autoinmunes, afecciones alérgicas, hipersensibilidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes. En el tercer aspecto de la presente invención, la enfermedad o afección puede seleccionarse de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes, rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel,

cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales, cáncer de huesos o sarcoma de tejidos blandos. En el tercer aspecto el tumor sólido puede seleccionarse de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y

5 cáncer de mama. La presente invención proporciona además el compuesto del primer aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K. La presente solicitud proporciona además el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el

10 tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada o mediada por isoformas de PI3K. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno inflamatorio. En otras realizaciones, la enfermedad, trastorno, o afección es cáncer.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método ex vivo para inhibir la actividad de un polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa poniendo en contacto el polipéptido con el compuesto del primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,

15 diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto del primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos para su uso en un método para inhibir reacciones inmunes excesivas o

20 destructivas o el crecimiento o una proliferación de células cancerosas.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende el compuesto del primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos y una etiqueta y/o instrucciones de uso.

25

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona el compuesto del primer aspecto, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos para su uso en terapia.

30

También se proporcionan en la presente invención artículos de fabricación que incluyen un compuesto del primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, y un recipiente. En una realización, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringuilla precargada o una bolsa intravenosa.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción expone métodos, parámetros y similares ejemplares. No se pretende que tal descripción sea una limitación del alcance de la presente solicitud, sino que se proporciona como realizaciones ejemplares.

40

Como se usa en la presente, se pretende que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

45

Se usa un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono. Un guion al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, el orden en el que se

50 escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica ninguna direccionalidad.

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

55

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. En determinadas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

60

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada no ramificada o ramificada. Como se usa en la presente, el alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir,

65

alquilo C₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, pueden abarcarse todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo.

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

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

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

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

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

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

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) incluyendo sistemas fusionados. Como se usa en la presente, arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, arilo C₆₋₂₀), de 6 a 12 átomos de anillo de carbono (es decir, arilo C₆₋₁₂), o de 6 a 10 átomos de anillo de carbono (es decir, arilo C₆₋₁₀). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo están fusionados con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

"Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

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

"Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, puede hacerse referencia a él mediante el uso de un prefijo correspondiente al número de fracciones de halógeno unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo grupo heteroatómico o uno diferente. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo grupo heteroatómico o uno diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no están limitados a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, and -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en

la presente, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo.

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

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterocicloalquilo" incluye grupos heterocicloalquenilo (es decir, el grupo heterocicloalquilo que tiene por lo menos un alquenilo). Un heterocicloalquilo puede ser un solo anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados o ser espiro. Como se usa en la presente, heterocicloalquilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₁₂), de 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₁₀), de 2 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₈), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₃₋₆); teniendo de 1 a 5 heteroátomos en el anillo, de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, de 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo con puente" se refiere a un heterocicloalquilo de cuatro a diez miembros conectado en dos átomos no adyacentes del heterocicloalquilo con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) heterocicloalquilo de cuatro a diez miembros. Los ejemplos de heterocicloalquilo con puente incluyen sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos como 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano y 2-azabicyclo[2.2.1]heptano. Como se usa en la presente el término "espiro-heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo en el que un heterocicloalquilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, en donde el uno o más anillos adicionales es cicloalquilo de tres a diez miembros o heterocicloalquilo de tres a diez miembros, donde un solo átomo del uno o más anillos adicionales es también un átomo del heterocicloalquilo de tres a diez miembros. Los ejemplos de espiro-heterocicloalquilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos como 4,7-diazaspiro[2.5]octano, 2-azaspiro[3.3]heptano, y 2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indolino-3,4'-pirano].

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

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

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

Pueden usarse ciertos nombres químicos alternativos comúnmente usados. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también pueden denominarse grupo "alquilenilo" o grupo "alquilenilo", grupo "arilenilo" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se denominan en la presente como una fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo mediante el cual la fracción se une al resto de la molécula.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho evento o circunstancia y casos en los que no. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado que pueden o no ser reemplazados por una fracción distinta de hidrógeno.

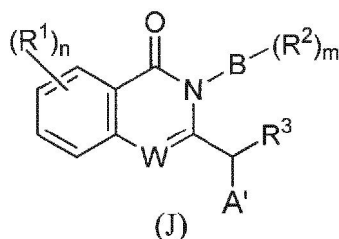
El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no están limitados a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. A modo de ejemplo, puede haber uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes. No se pretende incluir en la presente polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos ad infinitum (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.). A menos que se indique lo contrario, el número máximo de

sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se limitan a (arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. De manera similar, no se pretende que las definiciones anteriores incluyan patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 flúor o grupos heteroarilo que tienen dos átomos del anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el experto en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en la presente. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no está limitado a, "alquilarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido.

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

Compuestos inhibidores de PI3K

La presente solicitud divulga además compuestos que funcionan como inhibidores de isoformas de PI3K. Los inhibidores de PI3K pueden ser compuestos que tienen la estructura de fórmula (J):



en donde:

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

m es 0, 1, 2 o 3;

W es CH o N;

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

B es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^1 se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, y $-NH_2$;

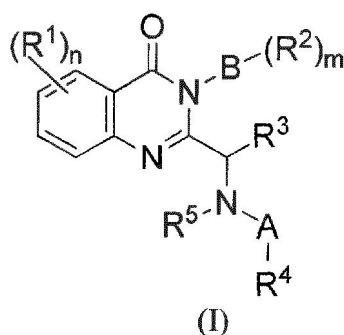
R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona inhibidores de PI3K que son compuestos del primer aspecto que tienen la estructura de fórmula (I)



en donde

n es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1 o 2;

A es un enlace sencillo o C(O);

B es heterocicloalquilo de tres a diez miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N u O, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

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

cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, y -NH₂;

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

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un grupo aromático y por lo menos dos heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquínilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido y -NH₂; y

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

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

en donde los términos "alquilo opcionalmente sustituido", "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido", "haloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "alcoxi opcionalmente sustituido", "sulfonilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido", significan que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el grupo designado pueden estar o no reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquénilo, alquínilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

En una variante de este aspecto, los compuestos que tienen la estructura de fórmula (I), en donde

n es 1 o 2;

m es 0, 1, o 2

B es un heterocicloalquilo de cuatro a ocho miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N u O, en donde el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈, en donde cada una de la fracción alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, en donde el heterocicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

cada R² se selecciona independientemente de halo, -NH₂, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

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

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alquínilo C₂₋₄; y

R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en donde R³, R⁵ y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un grupo heterocíclico de cinco miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,

diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En otra variante de este aspecto, los compuestos tienen la estructura de la fórmula (I) en donde:

n es 1 o 2;

B es un heterocicloalquilo de cuatro a ocho miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, metilo, etilo, propilo, butilo, oxetanilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo y piperidinilo, en donde cada uno de metilo, etilo, propilo está opcionalmente sustituido con fenilo, metoxi, etoxi, butoxi, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, butoxi, y en donde el piperidinilo está opcionalmente sustituido con metilo, etilo o propilo;

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo y propilo;

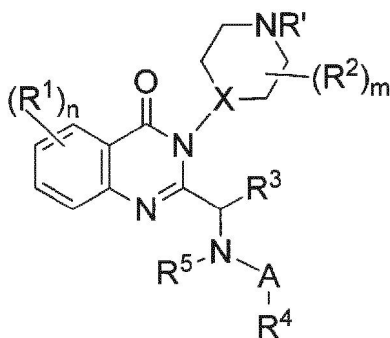
cada R² se selecciona independientemente de -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, y fluoropropilo;

R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno, en donde R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo.

En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmulas (I) tienen la estructura de fórmula (II):



(II)

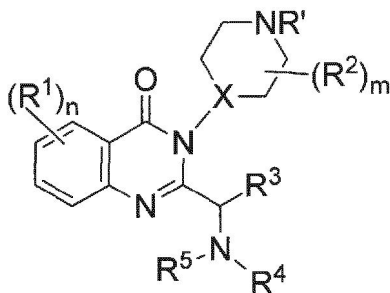
en donde n, m, A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;

X es CH o N;

R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

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

En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) pueden tener la estructura de fórmula (IIa):



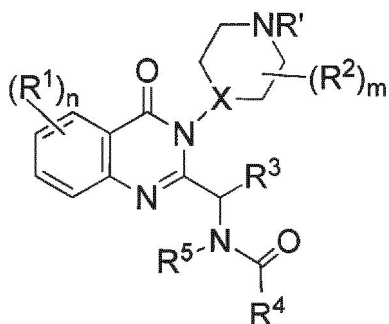
(IIa)

en donde n, m, X, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,

diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

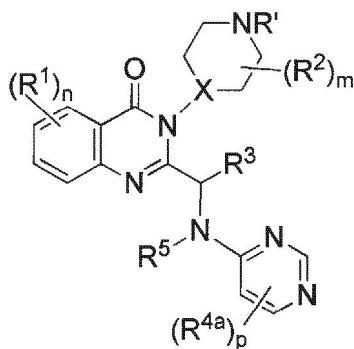
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IIb):



(IIb)

en donde n, m, X, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

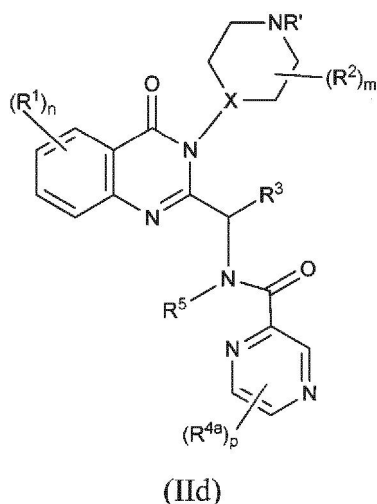
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IIc):



(IIc)

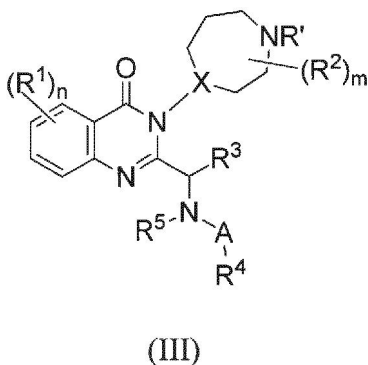
en donde n, m, X, R', R¹, R², R³ y R⁵ son como se describen en la presente;
p es 0, 1, 2 o 3;
cada R⁴ᵃ se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo C₁-₆ opcionalmente sustituido, alquililo C₂-₄
opcionalmente sustituido, y -NH₂;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IId):



en donde n, m, p, X, R', R¹, R², R³, R⁴ᵃ y R⁵ son como se describen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (III):



en donde n, m, A, X, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de fórmula (III), en donde,
n es 1 o 2;

m es 0, 1, o 2;

A es un enlace sencillo o C(O);

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo y propilo;

cada R² se selecciona independientemente de -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, y fluoropropilo;

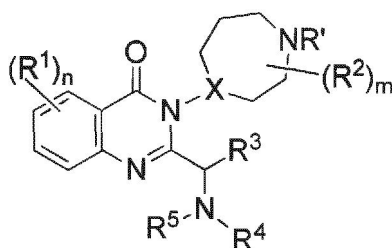
R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, fluoro, ciano, metilo, etilo, propilo, -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno, donde R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo;

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

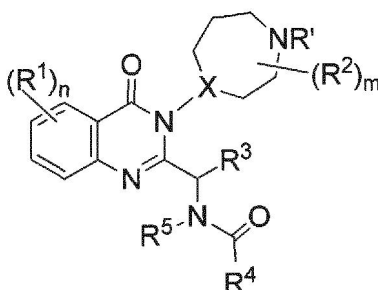
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IIIa):



(IIIa)

en donde n, m, X, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

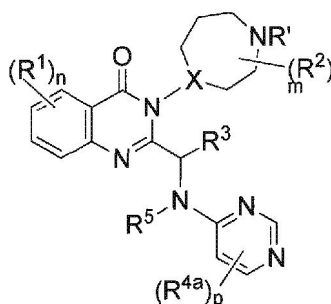
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IIIb):



(IIIb)

en donde n, m, X, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

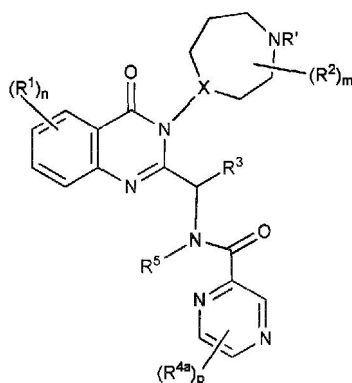
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IIIc):



(IIIc)

en donde n, m, p, X, R', R¹, R², R³, R⁴ᵃ y R⁵ son como se definen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

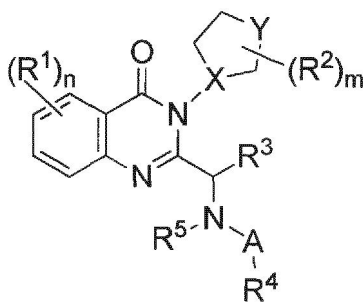
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IIId):



(IIIId)

en donde n, m, p, X, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IV):



(IV)

en donde n, m, A, X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la presente;
Y es O, NR' o CH₂, donde R' es como se define en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de fórmula (IV), en la que,
n es 1 o 2;
m es 0, 1 o 2;

A es un enlace sencillo o C(O);

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo y propilo;

cada R² se selecciona independientemente de -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, y fluoropropilo;

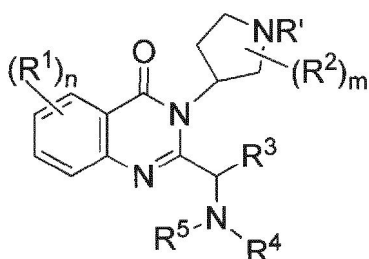
R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, fluoro, ciano, metilo, etilo, propilo, -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno, en donde R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo; cuando Y es CH₂, X es N; cuando X es CH, Y es O o NR' en donde R' es hidrógeno, alquilo C₁-₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃-₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-₈ opcionalmente sustituido;

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

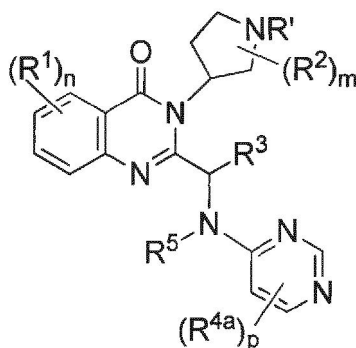
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IVa):



(IVa)

en donde n, m, R', R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

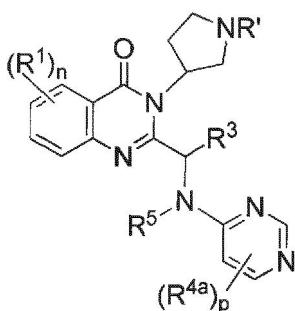
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IVb):



(IVb)

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

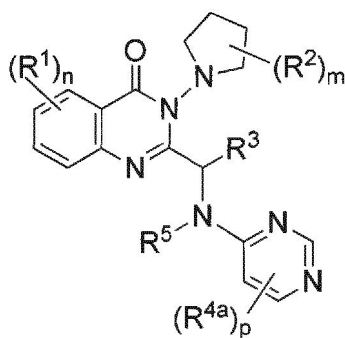
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IVc):



(IVc)

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

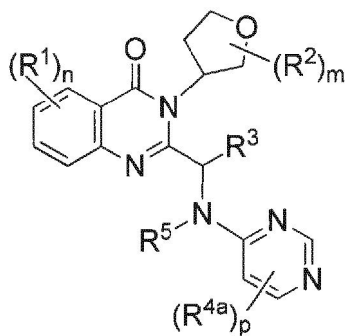
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IVd):



(IVd)

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

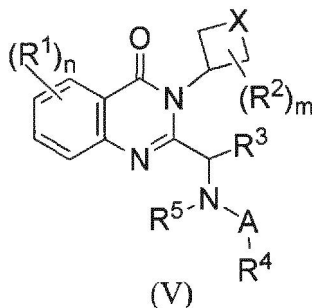
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (IVe):



(IVe)

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

En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (V):



(V)

en donde n, m, A, X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero,
diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de fórmula (V), en donde X e Y son O o NR ; y
n, m, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R' son como se definen en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero
de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los

mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de fórmula (V), en donde,

n es 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

A es un enlace sencillo o C(O);

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo y propilo;

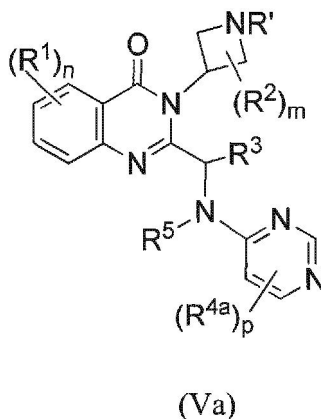
cada R² se selecciona independientemente de -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, y fluoropropilo;

R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, fluoro, ciano, metilo, etilo, propilo, -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno, en donde R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.

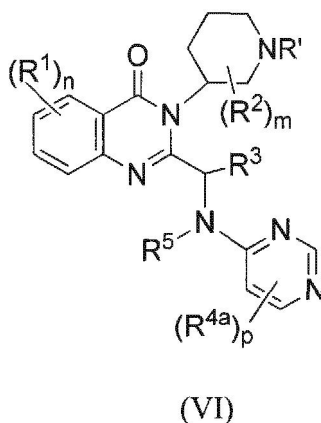
En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (Va):



en donde n, m, p, R¹, R², R³, R^{4a} y R⁵ son como se describen en la presente;

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

En otra variante de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura de fórmula (VI):



en donde n, m, p, R¹, R², R³, R^{4a} y R⁵ son como se describen en la presente;

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

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de fórmula (VI), en donde,

n es 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo y propilo;

cada R^2 se selecciona independientemente de $-NH_2$, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, y fluoropropilo;

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

R^5 es hidrógeno, en donde R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo;

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

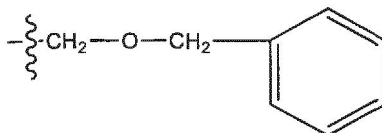
En una realización, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3. En otras realizaciones, n es 1 o 2. En ciertas realizaciones, n es 1 y la fracción R^1 puede estar localizada en cualquier posición del fenilo del anillo de quinazolinona. En otra realización, n es 2. Tanto los sustituyentes o fracciones de R^1 pueden ser iguales o diferentes. Dos fracciones de R^1 pueden estar localizadas en dos posiciones cualquiera del fenilo del anillo de quinazolinona. A modo de ejemplo, el primer R^1 puede ser orto, meta o para con respecto al segundo R^1 . En otra realización más, n es 3. Todos los sustituyentes o fracciones de R^1 pueden ser iguales o diferentes, o dos R^1 pueden ser iguales y diferentes del tercer R^1 . Tres fracciones de R^1 pueden estar localizadas en cualquiera de las tres posiciones del fenilo del anillo de quinazolinona. Por ejemplo, el primer R^1 puede ser orto al segundo R^1 , y el primer R^1 puede ser para al tercer R^1 . En otra realización más, n es 4. Todos los sustituyentes de R^1 pueden ser iguales o diferentes, tres R^1 pueden ser iguales y diferentes del cuarto R^1 , dos R^1 pueden ser iguales y diferentes del tercer y el cuarto R^1 .

En algunas otras realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{4-8} opcionalmente sustituido, o alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, ciano, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , o alquilsulfonilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de fluoro, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, o propilsulfonilo. En algunas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de fluoro, cloro, yodo, ciano, metilo, etilo, difluorometilo ($-CHF_2$), trifluorometilo ($-CF_3$), metoxi, metilsulfonilo ($-SO_2CH_3$), ciclopropilmetilo, o ciclopropilo. En una realización, cada R^1 se selecciona independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilsulfonilo, metilo, o trifluorometilo.

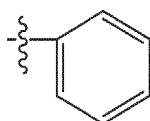
En una realización, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1, 2 o 3. En ciertas otras realizaciones, m es 1 o 2. En ciertas realizaciones, m es 1. En otras realizaciones, m es 2. En otras realizaciones más en las que m es 1, 2 o 3, el sustituyente o fracción de R^2 puede estar localizado en cualquier posición del heterocicloalquilo B, incluyendo el heteroátomo del heterocicloalquilo B.

Cada R^2 se selecciona independientemente del $-NH_2$, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^2 se selecciona independientemente de halo, $-NH_2$, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} . En realizaciones adicionales, cada R^2 se selecciona independientemente de cloro, flúor, bromo, $-NH_2$, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo y fluoropropilo.

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} , o arilo C_{6-10} . En una realización, R^3 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, o cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$, $-C_3H_6OH$, benciloximetilo (es decir,



), o fenilo, es decir,



).

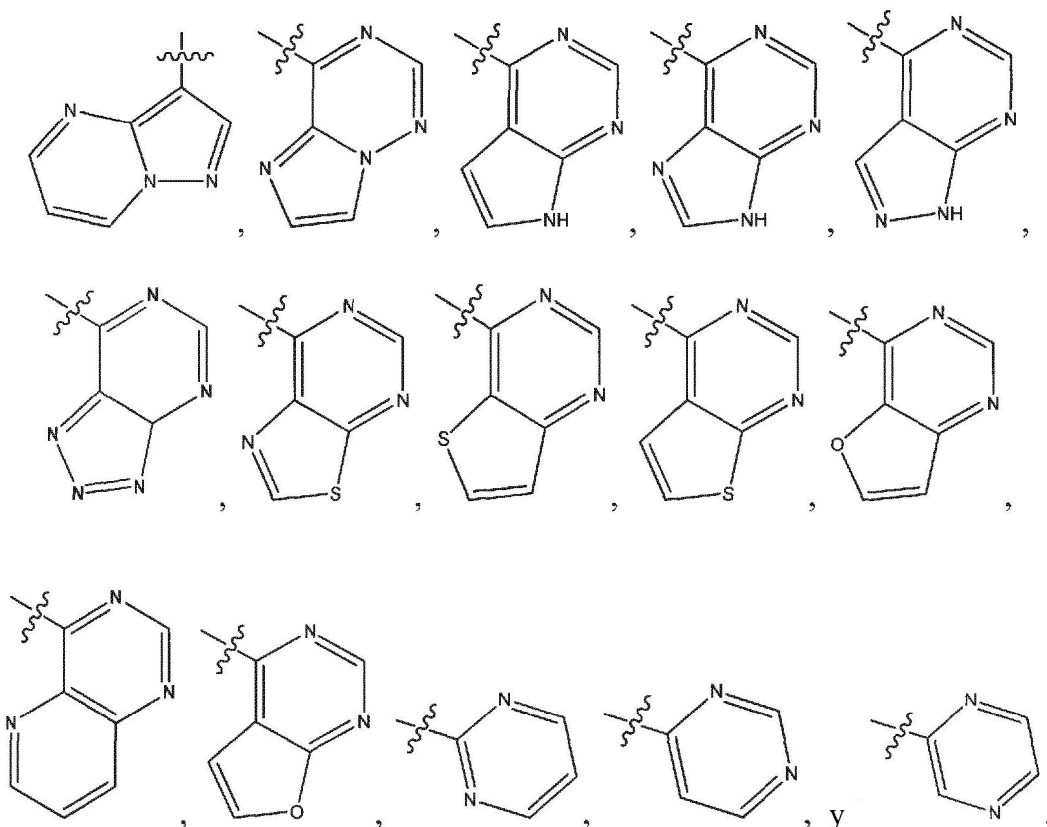
R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno o

alquilo C₁₋₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas otras realizaciones, R⁵ es hidrógeno.

R³ y R⁵ con los átomos a los que están unidos (por ejemplo, carbono y nitrógeno, respectivamente) forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros. En otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros (es decir, heterocicloalquilo que tiene de cuatro a siete miembros del anillo y por lo menos un miembro del anillo es un heteroátomo). En una realización, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cinco miembros. En ciertas otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es heterocicloalquilo C₄₋₈ opcionalmente sustituido con halo. En algunas realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es azepanilo, azetidinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas otras realizaciones, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es pirrolidinilo. En otra realización, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cinco miembros sustituido con halo. En otras realizaciones adicionales, el anillo heterocíclico R³-R⁵ es pirrolidinilo sustituido con fluoro, cloro, bromo o yodo.

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

En cualquiera de las fórmulas anteriores, R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros independientemente seleccionados de halo, ciano, -NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₄, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste de



En cualquiera de las fórmulas anteriores, R⁴ está opcionalmente sustituido con alquínilo C₂₋₄.

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

En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo y -NH₂. En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo y -NH₂. En otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con dos miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo y -NH₂. En otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado de cloro, fluoro, bromo, yodo y -NH₂. En algunas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo y R⁴ está opcionalmente sustituido con por lo menos un -NH₂. En ciertas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano, y -NH₂.

En una realización, p es 0. En ciertas realizaciones, p es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, p es 1 o 2. En algunas realizaciones, p es 1 y la fracción R^{4a} puede estar localizada en cualquier posición del anillo de pirimidinilo o pirazinilo. En otra realización, p es 2 y ambos R^{4a} pueden ser iguales o diferentes; cada uno de los dos R^{4a} pueden estar localizados en cualquier posición del anillo de pirimidinilo o pirazinilo. En otra realización más, p es 3 y todos los R^{4a} pueden ser iguales o diferentes, o dos R^{4a} pueden ser iguales y diferentes del tercer R^{4a}.

En la presente solicitud, cada R^{4a} se selecciona independientemente de halo, -NH₂, ciano, alquínilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones cada R^{4a} se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo, en donde por lo menos un R^{4a} es -NH₂. En realizaciones adicionales, p es 2 o 3, y por lo menos un R^{4a} es -NH₂. Todas y cada una de las variaciones de p y R^{4a} pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n, m, R¹, R², R³ y R⁵ como se ha descrito anteriormente.

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

A' puede ser OR⁴, N(R⁵)C(O)R⁴ o NR⁵R⁴. Todas y cada una de las variaciones de A' pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ como se ha descrito anteriormente.

En realizaciones adicionales, B es un heterocicloalquilo de cuatro a diez miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N u O, en donde el heterociclo es un anillo único y está opcionalmente sustituido con de uno a tres miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales más, B es un heterocicloalquilo de cuatro a ocho miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N u O, en donde el heterociclo es un anillo único y está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈, en donde cada uno de la fracción de alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, fracción cicloalquilo C₃₋₈, y en donde el heterocicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆. El heterocicloalquilo B es un único anillo. En algunas realizaciones, B se selecciona de azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, oxetanilo, piperidinilo y piperazinilo. En ciertas realizaciones, B es azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, oxetanilo, piperidinilo o piperazinilo; cada una de las fracciones de azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, oxetanilo, piperidinilo, y piperazinilo está opcionalmente sustituida con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

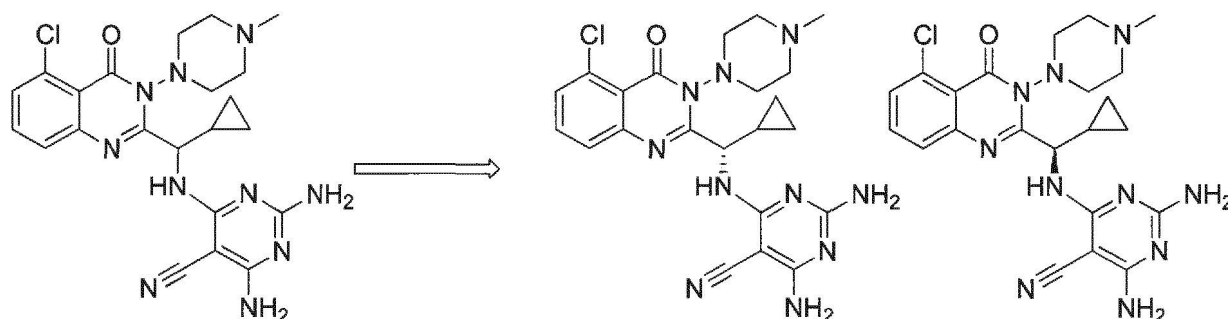
En cualquiera de las realizaciones anteriores, B está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros de sustituyentes de R². El carbono o los átomos del anillo de heteroátomos en B heterocicloalquilo puede estar además sustituido con R². Además B puede estar unido al anillo de quinazolinona por el carbono o los átomos del anillo de heteroátomos. Todas y cada una de las variaciones de B pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n, m, A', R¹, R² y R³ como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, X es CH o N. En una realización, X es CH y el punto de unión al anillo de quinazolinona. En otra realización, X es N y el punto de unión al anillo de quinazolinona. En realizaciones adicionales, Y es O, NR' o CH₂. En algunas realizaciones adicionales, Y es O. En ciertas realizaciones adicionales, Y es NR'. En otras realizaciones adicionales, Y es CH₂.

En algunas realizaciones, R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈, en donde cada uno de la fracción alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con halo, arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de la fracción halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, y en donde el heterocicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆. En realizaciones adicionales, cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, fluoropropilo, butoxietilo, metilpiperidinilo, etilpiperidinilo, propilpiperidinilo, fenilmetilo, feniletilo, trifluorometilfenilmetilo, difluorometilfenilmetilo, fluorometilfenilmetilo, trifluoretilfenilmetilo, difluoroetilfenilmetilo, fluoroetilfenilmetilo, metoxifenilmetilo, etoxifenilmetilo, metoxifeniletilo y etoxifeniletilo. En otras realizaciones, cada R' se selecciona independientemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, fluoropropilo, butoxietilo, difluorometilfenilmetilo, fluorometilfenilmetilo, trifluoretilfenilmetilo, difluoroetilfenilmetilo, fluoroetilfenilmetilo, metoxifenilmetilo, etoxifenilmetilo, metoxifeniletilo y etoxifeniletilo.

W puede ser CH o N. Todas y cada una de las variaciones de W pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n, m, A', R¹, R² y R³ como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente solicitud pueden tener uno o más centros quirales. Los compuestos que llevan el centro quiral tienen la misma fórmula molecular y el mismo nombre químico con diferentes designaciones de estereoisómeros. Por ejemplo, el siguiente 2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo que lleva un centro quiral puede resolverse en los enantiómeros (S) y (R), (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo y ((R)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.



Los compuestos representativos de la presente solicitud se enumeran en la Tabla 1 a continuación (aquellos compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones se dan solamente con propósitos comparativos). Los compuestos adicionales se enumeran en la Tabla 1a (aquellos compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones se dan solamente con propósitos comparativos). Los compuestos pueden nombrarse usando los sistemas de nomenclatura y los símbolos que se reconocen comúnmente en la técnica de la química, incluyendo, por ejemplo, ChemBioDraw Ultra 12.0, Chemical Abstract Service (CAS) e International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Por ejemplo, el compuesto 1 de la Tabla 1 puede denominarse 2,4-diamino-6-(((S)-[5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-quinazolin-2-il]-ciclopropil-metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo o (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo usando IUPAC o ChemBioDraw Ultra 12.0, respectivamente.

Tabla 1. Compuestos representativos (aquellos compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones se dan solamente con propósitos comparativos y están marcados con *)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1		61	
2		62	
3		63 *	
4 *		64	
5		65	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
6		66	
7 *		67	
8		68	
9		69	
10		70	
11		71	
12		72	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
13		73	
14 *		74	
15 *		75	
16 *		76	
17 *		77	
18		78	
19 *		79	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
20		80	
21		81	
22		82	
23		83	
24		84	
25		85	
26		86	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
27		87	
28		88	
29		89	
30		90	
31		91	
32		92	
33		93	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
34		94	
35		95	
36		96	
37		97	
38		98	
39		99	
40		100	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
41		101	
42		102	
43		103	
44		104	
46		105	
47		106	
48		107	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
49		108	
50		109	
51		110	
52		111	
53		112	
54		113	
55		114	

(continuación)

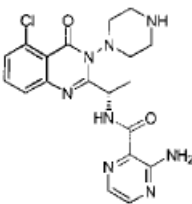
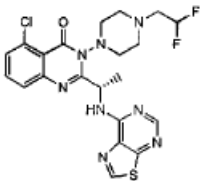
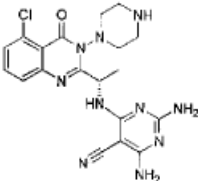
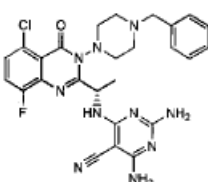
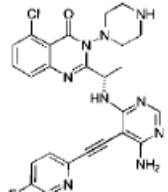
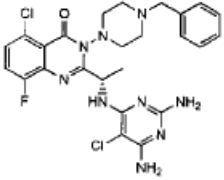
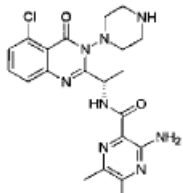
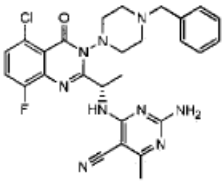
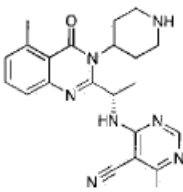
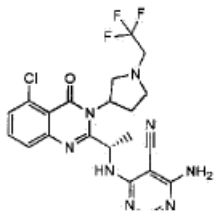
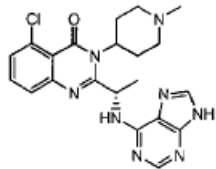
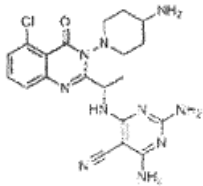
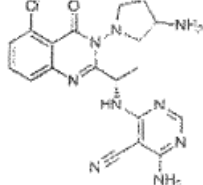
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
56		115	
57		116	
58		117	
59		118	
60		119	
		120	

Tabla 1a. Compuestos representativos (aquellos compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones se dan solamente con propósitos comparativos y están marcados con *)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
121		131	
122		132	
124		133	
125		134	
126		135	
127		136	
128		137	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
129			
130			

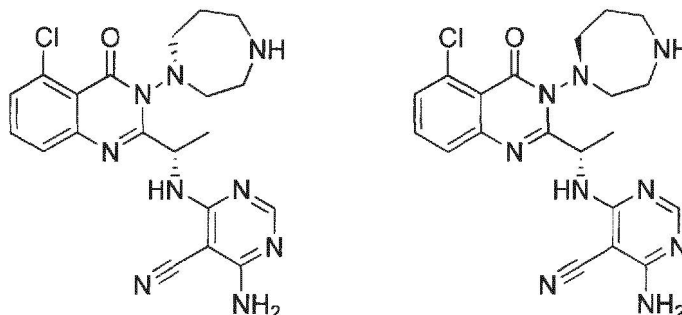
La presente solicitud proporciona sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros de doble enlace, estereoisómeros, enantiómeros, racematos, atropisómeros, polimorfos, profármacos, o una mezcla de los mismos, de los compuestos descritos en la presente. Además, la presente solicitud proporciona los compuestos como se describen en la presente en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en los que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Se sabe que el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros de doble enlace, racematos, estereoisómeros, enantiómeros, diaestereómeros, atropisómeros o solvatos de los mismos, cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por deuterio.

Los términos "un compuesto de la presente solicitud", "un compuesto descrito en la presente", "un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente" o una variante de los mismos se refieren a un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (V), (Va), y (VI). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente solicitud son los Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3.

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

Como se usa en la presente, el término isómeros se refiere a isómeros de doble enlace, racematos, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Los isómeros simples, como enantiómeros o diastereómeros, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de una mezcla de isómeros. La resolución de una mezcla de isómeros (por ejemplo, racematos) puede lograrse, por ejemplo, mediante métodos convencionales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. "Isómeros de doble enlace" se refiere a las formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos con dobles enlaces de carbono-carbono.

"Atropisómeros" se refiere a estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita la rotación alrededor de un enlace simple en la molécula, o se obstaculiza enormemente, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace simple son asimétricos, es decir, no requieren estereocentro. Cuando la barrera rotacional alrededor del enlace simple es lo suficientemente alta y la interconversión entre conformaciones es lo suficientemente lenta, puede permitirse la separación y el aislamiento de las especies isoméricas. Los atropisómeros pueden separarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción incluya atropisómeros individuales así como mezclas. Además, como entienden los expertos en la técnica, los atropisómeros pueden estar representados por el mismo nombre químico con diferentes designaciones de atropisómeros. A modo de ejemplo, las siguientes estructuras, compuestos 66 y 67, (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquimazolin-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo son atropisómeros.



"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

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

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

Un "solvato" se forma mediante la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente. También se proporcionan hidratos de los compuestos de cualquiera de las fórmulas.

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

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

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

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

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

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

La solicitud proporciona además composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o solvato de los mismos. La composición puede incluir mezclas racémicas, mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereoisómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente, lo mismo que si todas y cada una de las formas isoméricas se enumerasen específica e individualmente.

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

Usos terapéuticos de los compuestos

Los compuestos de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o solvato de los mismos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por isoformas de PI3K. Además, la solicitud proporciona los compuestos descritos en la presente para su uso en terapia. Además, en la presente se proporcionan los compuestos como se describen en la presente para su uso en métodos para inhibir una o más isoformas de PI3K. En una realización, se proporcionan los compuestos como se describen en la presente para su uso en métodos para inhibir la actividad de PI3K δ o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o solvato de los mismos. En otra realización, se proporcionan los compuestos como se describen en la presente para su uso en métodos para inhibir las actividades de PI3K δ y/o PI3K β usando el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o solvato del mismo. La solicitud proporciona además los compuestos como se describen en la presente para su uso en métodos para su uso en tales métodos. Las isoformas de PI3K pueden inhibirse selectiva o específicamente. Además, los compuestos como se describen en la presente pueden usarse para inhibir la actividad de PI3K terapéutica o profilácticamente, como PI3K δ y/o PI3K β .

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

Además, los agentes terapéuticos pueden ser aquellos que inhiben o modulan las actividades de la tirosina quinasa de Bruton, la tirosina quinasa del bazo, la quinasa reguladora de la señal de apoptosis, la Janus quinasa, la

lisil oxidasa, proteínas similares a la lisil oxidasa, metalopeptidasa de matriz, proteína que contiene bromodominio, receptor de adenosina A2B, isocitrato deshidrogenasa, serina/treonina quinasa TPL2, receptor de dominio de discoidina, serina/treonina-proteína quinasas, IKK, MEK, EGFR, histona desacetilasa, proteína quinasa C o cualquier combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico puede seleccionarse de un inhibidor de PI3K (incluyendo PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α y/o pan-PI3K), un inhibidor de JAK (Janus quinasa, que incluye JAK1, JAK2 y/o JAK3), un inhibidor de SYK (tirosina quinasa del bazo), un inhibidor de BTK (tirosina quinasa de Bruton), un inhibidor de A2B (receptor de adenosina A2B), un inhibidor de ACK (CDC quinasa activada, incluyendo ACK1), un inhibidor de ASK (quinasa reguladora de la señal de apoptosis, incluyendo ASK1) Auroa quinasa, un inhibidor de BRD (proteína que contiene el bromodominio, incluyendo BRD4), un inhibidor de Bel (CLL/linfoma de células B, incluyendo Bcl-1 y/o Bcl-2), un inhibidor de CAK (quinasa activadora de CDK), un inhibidor de CaMK (proteína quinasas dependientes de calmodulina), un inhibidor de CDK (quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK1, 2, 3, 4 y/o 6), un inhibidor de CK (caseína quinasa, incluyendo CK1 y/o CK2), un inhibidor de DDR (receptor del dominio de discoidina, incluyendo DDR1 y/o DDR2), un inhibidor de EGFR, un inhibidor de FXR (receptor farnesodide x), un inhibidor de FAK (quinasa de adhesión focal), un inhibidor de GSK (glicógeno sintasa quinasa), un inhibidor de HDAC (histona desacetilasa), un inhibidor de IDO (indoleamina 2,3-dioxigenasa), un inhibidor de IDH (isocitrato deshidrogenasa, incluyendo IDH1), un inhibidor de IKK (1-Kappa-B quinasa), un inhibidor de KDM5 (lisina demetilasa), un inhibidor de LCK (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos), un inhibidor de LOX (lisil oxidasa), un inhibidor de LOXL (proteína similar lisil oxidasa, incluyendo LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4, y/o LOXL5), un inhibidor de MTH (homólogo de mut T), un inhibidor de MEK (proteína quinasa activada por mitógenos), un inhibidor de metaloproteasa de la matriz (MMP, incluyendo MMP2 y/o MMP9), un inhibidor de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), un inhibidor de PD-1 proteína 1 de la muerte celular programada, un inhibidor de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), un inhibidor de fosforilasa quinasa (PK), un inhibidor de PLK (quinasa tipo polo, incluyendo PLK1, 2, 3), un inhibidor de proteína quinasa (PK, incluyendo proteína quinasa A, B, C), un inhibidor de STK (serina/treonina quinasa, un inhibidor de STAT (transducción y transcripción de señales), un inhibidor de serina/treonina proteína quinasa, un inhibidor de TBK (quinasa de unión a tanque, un inhibidor de TLR moduladores del receptor tipo toll, incluyendo TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y/o TLR-13), un inhibidor de TK (tirosina quinasa), un inhibidor de TPL2 (serina/treonina quinasa), un inhibidor de NEK9, un inhibidor de Abl, un inhibidor de la quinasa p38, un inhibidor de PYK, un inhibidor de c-Kit, un inhibidor de NPM-ALK, un inhibidor de Flt-3, un inhibidor de c-Met, un inhibidor de KDR, un inhibidor de TIE-2, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de SRC, un inhibidor de HCK, un inhibidor de LY, un inhibidor de FYN, un inhibidor de YES, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferación, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico, un anticuerpo terapéutico, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida como lo nombra ChemDraw (también puede ser denominado CYT0387 o momelotinib) y puede sintetizarse mediante los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 8.486.941. En cierta realización, el inhibidor de Syk es 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como lo denomina ChemDraw (también puede denominarse 6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina) y puede sintetizarse mediante los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 8.450.321. En otras realizaciones, el inhibidor de BTK es (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona como la denomina ChemDraw (también puede ser 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona) y puede sintetizarse mediante los métodos de la Patente de Estados Unidos Nº 8.557.803.

Los agentes quimioterapéuticos pueden clasificarse por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos: agentes antimetabolitos/anticancerosos, como análogos de pirrolidina (floxuridina, capecitabina y citarabina); análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como el alcaloide vinca (vinblastina, vincristina) y microtúbulos como taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epididodofilotoxinas (etopósido, tenipósido); agentes que dañan el ADN (actinomicina, amsacrina, busulfán, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, iposfamida, melfalán, merclorhtamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosurea, procarbazona, taxol, taxotere, tenipósido, etopósido, trietilfosforamida); antibióticos como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos como mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil) y (hexametilmelamina y tiotepa), alquilnitrosoureas (BCNU) y análogos, (estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos como análogos del ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatinim, carboplatino), procarbazona, hidroxurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos de hormonas (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de la trombina); agentes fibrinolíticos (como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel; agentes antimigratorios; agentes antisecretorios (breveldina); inmunosupresores tacrolimus sirolimus azatioprina, micofenolato; compuestos (TNP-470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos);

bloqueador del receptor de angiotensina, donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab); inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores, inhibidores de la topoisomerasa (doxorrubicina (adriamicina), daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán y mitoxantrona, topotecán, irinotecán, camptotesina), corticosteroides (cortisona, prednisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prednisolona); inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción, toxinas como toxina del cólera, ricina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina adenilato ciclasa de *Bordetella pertussis* o toxina diftérica, y activadores de caspasa; y cromatina.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia", en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) abarque cualquier compuesto químico no proteico (es decir, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN); alquil sulfonatos como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; emileruminas y memilamelaminas incluyendo alfretamina, triemilamelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo un análogo sintético de topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como los antibióticos de endiina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammall y caliqueamicina phil1, ver por ejemplo, Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 33:183-186 (1994); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bifosfonatos como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína enediina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrinomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina (incluyendo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como demopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostanol, testolactona; anti-adrenales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; leucovorina; lonidamina; maitansinoides como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK(r); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotriemilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; taxoides, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL(r)) y docetaxel (TAXOTERE(r)); clorambucilo; gemcitabina (Gemzar(r)); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vancristina; vinorelbina (Navelbine(r)); novantrona; tenipósido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico; capecitabina; FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecán) y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En la presente solicitud se usan o incluyen uno o más agentes quimioterapéuticos.

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

Los agentes anti-angiogénicos incluyen, pero no están limitados a, ácido retinoico y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATINA(r), ENDOSTATINA(r), suramina, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinas-1, inhibidor tisular de metaloproteinas-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del

activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de conchas de cangrejo reina), complejo de polisacárido peptidoglicano sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz incluyendo, por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, alfa-dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3h)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato de sodio y oro, d-penicilamina (CDPT), suero beta-1-anticollagenasa, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantrónico disódico o "CCA", talidomida; esteroide angiostático, cargboxinaminolmidazol; inhibidores de metaloproteinasas como BB94. Otros agentes antiangiogénesis incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ver Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364.

Los agentes antifibróticos incluyen, pero no están limitados a, compuestos como beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos divulgados en la Patente de Estados Unidos N° 4.965.288 de Palfreyman, et al., concedida el 23 de octubre de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", que se refiere a inhibidores de lisil oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con el depósito anormal de colágeno; la Patente de Estados Unidos N° 4.997.854 de Kagan, et al., concedida el 5 de marzo de 1991, titulada "Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate", que se refiere a compuestos que inhiben LOX para la tratamiento de varios estados fibróticos patológicos. Inhibidores ejemplares adicionales se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.943.593 de Palfreyman, et al., concedida el 24 de julio de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", que se refiere a compuestos como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro- o bromo-alilamina; así como, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.021.456; la Patente de Estados Unidos N° 5.059.714; la Patente de Estados Unidos N° 5.120.764; la Patente de Estados Unidos N° 5.182.297; la Patente de Estados Unidos N° 5.252.608 (referente a 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina); y la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0248871. Los agentes antifibróticos ejemplares también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas, y más particularmente aquellas que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilenemamina, hidracina, fenilhidrazina y sus derivados, semicarbazida, y derivados de urea, aminonitrilos, como beta-aminopropionitrilo (BAPN), o 2-nitroetilamina, haloaminas insaturadas o saturadas como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina, p-halobencilaminas, selenohomocisteína lactona. Además, los agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre, que penetran o no penetran en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos como compuestos que bloquean los derivados de aldehído que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos de lisilo e hidroxilisilo por las lisil oxidasas, como las tiolaminas, en particular D-penicilamina, o sus análogos como ácido 2-amino-5-mercaptop-5-metilhexanoico, ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano sulfurato, 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol sulfanato, sodio-4-mercaptopbutanosulfonato trihidrato.

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

La solicitud también proporciona los compuestos como se describen en la presente para su uso en un método para tratar a un sujeto que se está sometiendo a una o más terapias estándar como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de las mismas. Por consiguiente, pueden administrarse uno o más agentes terapéuticos o inhibidores antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de los mismos.

A continuación se describen otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (incluyendo quimioterapias estándar o experimentales). Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, B.D., Leonard, J.P.,

"Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), p. 613-626; y Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia del linfoma en los Estados Unidos se describen en Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107(1), p. 265-276.

Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos incluyen, pero no están limitados a, rituximab (como Rituxan), alemtuzumab (como Campath, MabCampath), anticuerpos anti-CD 19, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-MN-14, anticuerpos anti-TRAIL, anti-TRAIL DR4 y DR5, anticuerpos anti-CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12.12, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), galiximab, ha20, ibritumomab tiuxetan, lumiliximab, milatuzumab, ofatumumab, PRO131921, SGN-40, vacuna de péptido análogo de WT-1, vacuna de péptido WT1 126-134, tositumomab, HSPPC-96 derivado de tumor humano autólogo y veltuzumab. Agentes de inmunoterapia adicionales incluyen el uso de vacunas contra el cáncer basadas en la composición genética del tumor de un paciente individual, como ejemplo de vacuna contra el linfoma la GTOP-99 (MyVax®).

Los ejemplos de agentes de quimioterapia incluyen aldesleucina, alvocidib, antineoplastón AS2-1, antineoplastón A10, globulina antitimocitos, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, trióxido de arsénico, beta aletina, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, ABT-199, BMS-345541, bortezomib (Velcade®), briostatina 1, busulfán, carboplatino, campath-1H, CC-5103, carmustina, acetato de caspofungina, clofarabina, cisplatino, cladribina (Leustarin), clorambucilo (Leukeran), curcumina, ciclosporina, ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), citarabina, denileucina difitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastina), clorhidrato de doxorubicina, enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, Everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalán, mesna, Flavopiridol, Fludarabina (Fludara), Geldanamycin (17-AAG), clorhidrato de lenalcanfilamida, Revlimid®, CC-5013), células asesinas activadas por linfocinas, melfalán, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafina gadolinio, micofenolato mofetilo, nelarabina, oblimersen (Genasense) Obatoclax (GX15-070), oblimersen, octreotida acetato, ácidos grasos omega 3, oxaliplatino, paclitaxel, PD0332991, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, pegfilgrastim, Pentstatin (Nipent), perifosina, prednisolona, prednisona, R-roscovitina (Selicilib, CYC202), interferón alfa recombinante, interleucina 12 recombinante, interleucina 11 recombinante, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina recombinante humana, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, sulfonas de estirilo, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CC1-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, Velcade® (bortezomib o PS-341), vincristina (Oncovin), sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, Vorinostat (SAHA), vorinostat y FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R- CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE) y R- MCP (R-MCP).

Los tratamientos terapéuticos pueden suplementarse o combinarse con cualquiera de las terapias anteriormente mencionadas con trasplante o tratamiento de células madre. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como indio In 111, itrio Y 90, yodo 1-131. Los ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero no están limitadas a, yodo-131 tositumomab (Bexxar®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

Otros procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas in vitro, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica de inmunoenzimas, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto 60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mioablativas.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar un compuesto de la fórmula descrita en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o solvato del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz a un humano con necesidad de ello. El método puede emplearse para tratar a un paciente que tiene o se cree que tiene una enfermedad o afección cuyos síntomas o patología están mediados por la expresión o actividad de PI3K β y/o PI3K δ . El paciente puede ser un mamífero o un ser humano. En cierta realización, el paciente puede ser un ser humano.

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminuir la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección y/o prevenir o retrasar la propagación (por

ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida, y/o prolongar la supervivencia.

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

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

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o solvato del mismo, significan una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico, como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de PI3K δ y PI3K β . La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto y la enfermedad o afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección y la manera de administración, que puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica.

Además de los usos terapéuticos, los compuestos descritos en la presente tienen la selectividad o inhibición selectiva de ciertas isoformas de PI3K. En una realización, los compuestos tienen selectividad por PI3K β . En algunas realizaciones, los compuestos tienen selectividad para PI3K δ . En otras realizaciones más, los compuestos tienen selectividad para PI3K β y PI3K δ . La selectividad para las isoformas de PI3K puede determinarse midiendo la actividad del compuesto en la inhibición de ciertas isoformas de PI3K usando el ensayo descrito en el ejemplo siguiente o los métodos comúnmente usados. Se entiende que las condiciones (por ejemplo, la concentración de reactivo o la temperatura de incubación) pueden variarse y los resultados del ensayo pueden variar. En algunos casos, el valor puede variar dentro de un rango de una a tres veces.

El término "inhibición" indica una disminución en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico. El término "inhibición de la actividad de las isoformas de PI3K" o variantes del mismo se refiere a una disminución en la actividad de cualquier isoforma de PI3K (por ejemplo, alfa, beta, gamma o delta) como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente en relación a la actividad de la isoforma PI3K en ausencia de tal compuesto. La "inhibición de las actividades PI3K δ y/o PI3K β " o variantes de las mismas se refiere a una disminución de las actividades PI3K δ y/o PI3K β como una respuesta directa o indirecta a la presencia de los compuestos descritos en la presente, en relación con las actividades de PI3K δ y/o PI3K β en la ausencia de dicho compuesto. En algunas realizaciones, la inhibición de las actividades de las isoformas de PI3K puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, u otros sujetos que no reciben el tratamiento.

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

El término "inhibidor de PI3K" o una variante del mismo se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de PI3K. El término "inhibidor selectivo de isoformas de PI3K" o una variante del mismo se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de una o más isoformas de PI3K más eficazmente que las otras isoformas de PI3K restantes. A modo de ejemplo, el término "inhibidor selectivo de PI3K β " se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K β de manera más eficaz que otras isoformas de la familia PI3K, y el término "inhibidor selectivo de PI3K δ " se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K δ de forma

más eficaz que otras isoformas de la familia PI3K. El término "inhibidor selectivo dual PI3K δ/β " se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de ambas isoformas PI3K δ y PI3K β más eficazmente que otras isoformas de la familia PI3K (por ejemplo, PI3K α o γ).

Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en un grado predefinido y luego comparando los resultados. En una realización, la eficacia de un compuesto como un inhibidor de una o más isoformas de PI3K puede medirse por la concentración del compuesto que inhibe el 50% de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora del 50% o "IC₅₀". La determinación de los valores de IC₅₀ puede realizarse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, incluyendo las técnicas descritas en los Ejemplos siguientes. En general, una IC₅₀ puede determinarse midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del compuesto objeto de estudio. Los valores de actividad enzimática obtenidos experimentalmente pueden representarse entonces frente a las concentraciones de compuesto usadas. La concentración del inhibidor que muestra el 50% de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de IC₅₀. De manera análoga, pueden definirse otras concentraciones inhibidoras mediante determinaciones apropiadas de la actividad. Por ejemplo, en algunas configuraciones, puede ser deseable establecer una concentración inhibidora del 90%, es decir, IC₉₀.

De acuerdo con la presente solicitud, un inhibidor selectivo de PI3K β es un compuesto que muestra una concentración inhibidora del 50% (IC₅₀) con respecto a PI3K β que es por lo menos 10 veces, por lo menos 20 veces, por lo menos 30 veces, por lo menos 50 veces, por lo menos 100 veces, por lo menos 200 veces, o por lo menos 500 veces más bajo que la IC₅₀ con respecto a PI3K α o PI3K γ o tanto PI3K α como PI3K γ . Además, un inhibidor selectivo de PI3K δ/β es un compuesto que muestra una concentración inhibidora del 50% (IC₅₀) con respecto a PI3K β y PI3K δ que es por lo menos 10 veces, por lo menos 20 veces, por lo menos 30 veces, por lo menos 50 veces, por lo menos 75 veces, por lo menos 100 veces, por lo menos 200 veces y por lo menos 500 veces más bajo que la IC₅₀ con respecto a PI3K α o PI3K γ . El inhibidor selectivo de PI3K δ/β dual puede tener la misma IC₅₀ o una similar para tanto PI3K δ como PI3K β o pueden tener diferentes IC₅₀ para cualquiera de PI3K δ o PI3K β . Como se usa en la presente, el término "potencia", "potente" o variantes de los mismos se refieren al compuesto que muestra un valor de IC₅₀ que es menor de 100 nM. Al comparar dos compuestos, al compuesto que muestra un valor de IC₅₀ inferior se hace referencia como un inhibidor más potente.

Los compuestos de la presente solicitud muestran una selectividad inesperada para PI3K β . Como se muestra en el ejemplo, ciertos compuestos en la Tabla 1 muestran valores de IC₅₀ bajos (por ejemplo, de 1 a 100 nM) tanto para PI3K β como para PI3K δ . Ciertos compuestos de la Tabla 1a también mostraron tal selectividad para las isoformas de PI3K. Además, ciertos compuestos de la presente solicitud mostraron por lo menos entre 10 veces a 400 veces valores de IC₅₀ más bajos para PI3K β que para PI3K γ , lo que sugiere que los compuestos muestran más selectividad para PI3K β en comparación con PI3K γ (es decir, inhibe la actividad de la isoforma PI3K β más eficazmente que la isoforma PI3K γ como se muestra por la proporción PI3K γ /PI3K β). Además, los compuestos descritos en la presente muestran selectividad tanto para PI3K β como para PI3K δ . El compuesto de (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo, descrito en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/745.437 (continuada como WO 2014/100767 y US 9.029.384), mostró menos selectividad para PI3K γ (por ejemplo, la proporción de PI3K γ /PI3K β es de menos de 1 vez). Los resultados de la presente solicitud sugieren que ciertos compuestos descritos en la presente son inhibidores selectivos duales de PI3K δ y PI3K β y muestran más selectividad para PI3K β en comparación con PI3K γ .

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

En comparación con otras isoformas de PI3K, PI3K δ se expresa generalmente en células hematopoyéticas. Además, PI3K β generalmente está mal regulado en ciertas células cancerosas. La proliferación aberrante de células a menudo interfiere con la función normal del tejido, lo que puede resultar en una respuesta celular anormal como

inmunidad, inflamación y/o apoptosis. Los inhibidores selectivos de PI3K δ y/o PI3K β son útiles para tratar, inhibir o prevenir la proliferación aberrante de células cancerosas y/o hematopoyéticas y mejorar los síntomas y afecciones secundarias.

Los compuestos descritos en la presente pueden usarse para tratar a sujetos que tienen varios estados de enfermedad, trastornos y afecciones (también denominados colectivamente "indicaciones") asociados con isoformas de PI3K o sus actividades. Como se usa en la presente, los términos "enfermedades", "trastornos", "afecciones" se usan indistintamente. Tales indicaciones pueden incluir, por ejemplo, cáncer, incluyendo enfermedades malignas hematológicas (por ejemplo, leucemias y linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas) y tumores sólidos, inflamación, fibrosis, afecciones alérgicas (incluyendo hipersensibilidad), enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes.

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

En otras realizaciones, la enfermedad es un tumor sólido. A modo de ejemplo, el tumor sólido incluye, pero no se limita a, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC (por ejemplo, neuroblastoma), tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto y astrocitoma anaplásico del adulto), cáncer de huesos o sarcoma de tejidos blandos. En algunas realizaciones, el tumor sólido es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, o cáncer de mama.

La presente solicitud también proporciona en un aspecto adicionales los compuestos como se describen en la presente para su uso en un método para tratar a un humano con necesidad de ello, que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad o afección que responde o se cree que responde a la inhibición de la actividad de PI3K δ y/o PI3K β administrando al sujeto un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos.

Además, la solicitud proporciona los compuestos como se describen en la presente para su uso en un método para inhibir la actividad de quinasas de polipéptidos PI3K δ y/o PI3K β poniendo en contacto los polipéptidos con un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos.

Además, la solicitud proporciona los compuestos como se describen en la presente para su uso en un método para disminuir la viabilidad celular, aumentar la muerte celular o la apoptosis, aumentar la interferencia con las vías de señalización de PI3K (incluyendo la fosforilación de AKT, S6RP, ERK) y/o reducir la producción de quimiocinas con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos.

La solicitud proporciona además los compuestos como se describen en la presente para su uso en un método para interrumpir la función leucocitaria que comprende poner en contacto los leucocitos con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, profármaco, solvato o una mezcla de los mismos, en un humano con necesidad de ello.

También se proporcionan en la presente solicitud los compuestos como se describen en la presente para su uso en un método para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas que comprende poner en contacto las células cancerosas con una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o una mezcla de los mismos.

Kits

En la presente también se proporcionan kits que incluyen un compuesto de las fórmulas de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o mezcla de los mismos y un envase adecuado e instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o mezcla de los mismos, y una etiqueta e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluyendo las enfermedades o afecciones, descritas en la presente.

En la presente también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o mezcla de los mismos, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringuilla precargada y bolsa intravenosa.

Composiciones farmacéuticas y modos de administración.

Los compuestos proporcionados en la presente se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, en la presente solicitud también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de cualquiera de las fórmulas divulgadas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o mezcla de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluyendo una solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis individuales o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse mediante varios métodos que incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

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

La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos descritos en la presente. La administración puede ser a través de, por ejemplo, cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. Al elaborar las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato del mismo, el ingrediente activo se diluye habitualmente con un excipiente y/o se encierra dentro de tal portador que puede ser en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensorios; agentes conservantes como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones que incluyen por lo menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero, solvato o mezcla de los mismos, pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para

administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descritos en la presente en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de cualquiera de las fórmulas anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede dispersarse uniformemente por toda la composición de tal manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en la presente pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede incluir un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

Dosificación

El nivel de dosis específico de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosificación puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto de fórmula por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Pueden ser apropiadas dosificaciones de entre aproximadamente 0,01 y 200 mg/kg. En algunas realizaciones, pueden ser apropiados aproximadamente 0,01 y 150 mg/kg. En otras realizaciones, puede ser apropiada una dosificación de entre 0,05 y 100 mg/kg. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de tamaños muy dispares, como ocurre cuando se usa el fármaco tanto en niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosificación eficaz en un sujeto no humano como un perro en una dosis adecuada para un sujeto humano.

La dosificación diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto de las fórmulas administrado por dosis o por día. La dosificación diaria de un compuesto puede estar entre aproximadamente 1 mg y 2000 mg, entre aproximadamente 1000 y 2000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 1000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 500 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg./día, entre aproximadamente 1 a 100 mg/día, entre aproximadamente 1 y 50 mg/día, entre aproximadamente 50 y 100 mg/día, entre aproximadamente 100 y 125 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, entre aproximadamente 100 y 175 mg/día, entre aproximadamente 100 y 200 mg/día, entre aproximadamente 100 y 225 mg/día, entre aproximadamente 100 y 250 mg/día, entre aproximadamente 100 y 350 mg/día, entre aproximadamente 100 y 450 mg/día, entre aproximadamente 100 y 200 mg/día, o entre aproximadamente 100 y 500 mg/día,

Cuando se administra por vía oral, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 mg

y 1000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 100 mg/día, entre aproximadamente 1 y 50 mg/día, entre aproximadamente 50 y 100 mg./día, entre 100 y 200 mg/día, entre aproximadamente 200 y 300 mg/día, entre aproximadamente 300 y 400 mg/día, entre aproximadamente 400 y 500 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, entre aproximadamente 150 y 200 mg/día, entre aproximadamente 200 y 250 mg/día, entre aproximadamente 75 y 150 mg/día, o entre aproximadamente 150 y 300 mg/día.

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

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

Síntesis de los compuestos

Los compuestos de la presente solicitud pueden prepararse usando los métodos divulgados en la presente y modificaciones rutinarias de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación de la presente y los métodos bien conocidos en la técnica. Pueden usarse métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas de la presente. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente puede realizarse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden adquirirse comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos. En general, los compuestos descritos en la presente son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

Síntesis general

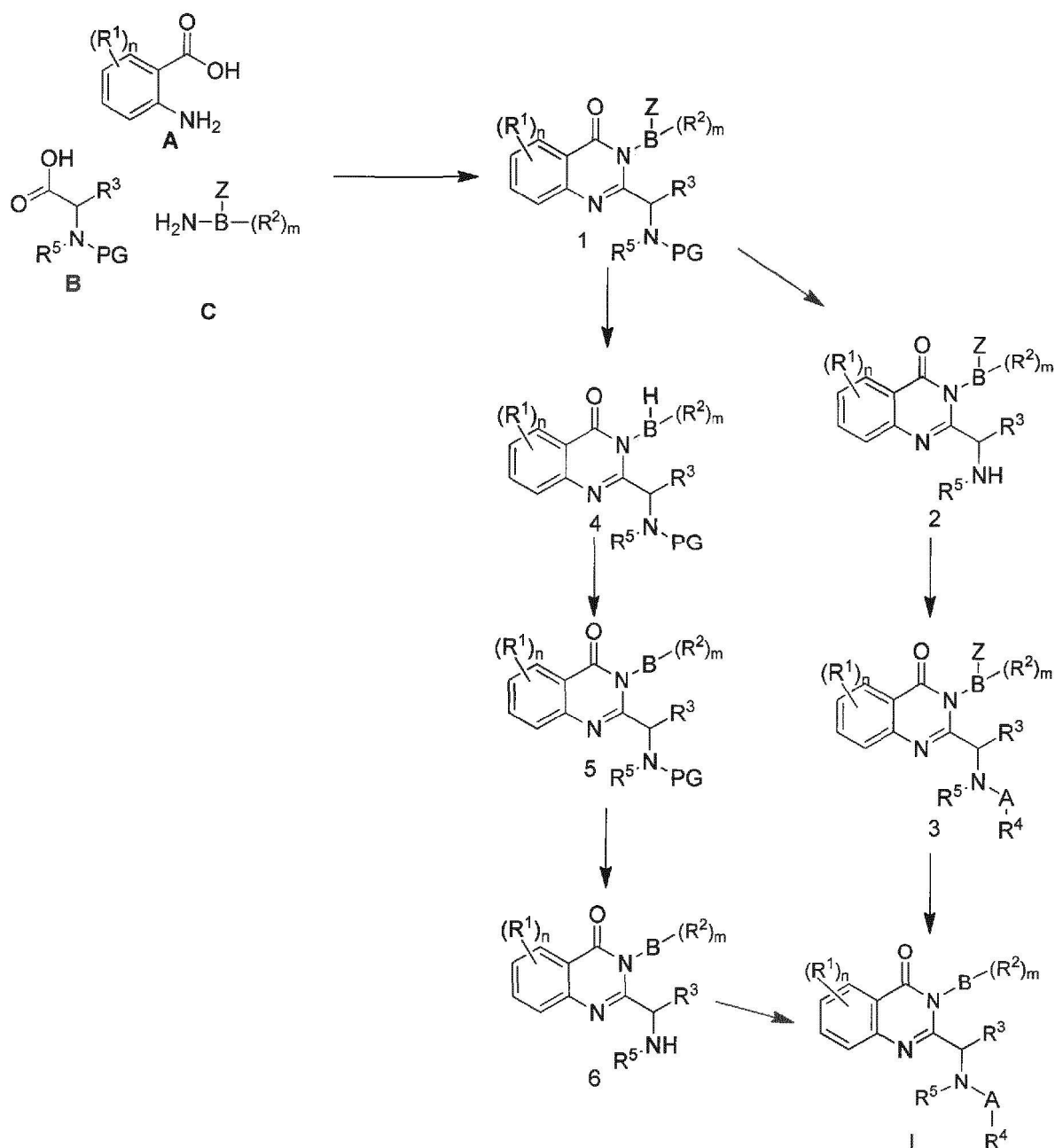
Las realizaciones típicas de los compuestos descritos en la presente pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente, dada la descripción en la presente, que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida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

Parámetros de reacción sintéticos

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando el método mostrado en el Esquema de Reacción I.

Esquema de Reacción I



Preparación de un compuesto de fórmula (1)

El compuesto de fórmula (1) puede elaborarse combinando los compuestos (A), (B) y (C) en presencia de un agente deshidratante. PG puede ser un grupo protector como terc-butoxicarbonilo (Boc) o fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Los compuestos (A), (B) y (C) están disponibles comercialmente o pueden elaborarse mediante los métodos que son comúnmente conocidos o usados por un experto en la técnica. B, R¹, R², R³ y R⁵ se definen en la presente. B' es B o un grupo que puede convertirse en B mediante transformación química como se describe en la presente, en cuyo caso B'-Z es B y Z es un grupo protector como Boc o Fmoc si es necesaria una manipulación adicional. El compuesto (A) se mezcla con el compuesto (B) en presencia de un agente de acoplamiento como difenilfosfito en un solvente como piridina. Después de agitar a una temperatura entre ambiente y 100° C durante de 1 a 5 horas, se añade el compuesto (C). La mezcla se agita adicionalmente a una temperatura entre ambiente y 100° C durante de 5 a 24 horas y se enfría a temperatura ambiente. Para extraer el compuesto de fórmula (1), se añade un solvente orgánico como acetato de etilo (EtOAc). Luego, la reacción se lava con ácido suave, agua y salmuera. La fase orgánica se concentra para obtener el compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (1) se purifica mediante

cualquier método adecuado conocido en la técnica, como cromatografía en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de fórmula (1) se purifica directamente sin tratamiento acuoso. Alternativamente, el compuesto de fórmula (1) se usa en el paso siguiente sin purificación.

5 Preparación de un compuesto de fórmula (2)

El compuesto de fórmula (2) puede elaborarse eliminando el grupo(s) protector del compuesto de fórmula (1). Se usarán diferentes condiciones dependiendo del grupo protector que se esté utilizando. Si se desea eliminar un grupo Boc, el compuesto de fórmula (1) se disuelve en un solvente adecuado y se trata con un ácido adecuado. A modo de ejemplo, los solventes adecuados incluyen diclorometano o dioxano, y los ácidos adecuados incluyen ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o tribromuro de boro (BBr_3). La reacción se lleva a cabo a temperaturas de entre -78° C y temperatura ambiente. Después de que se haya completado la reacción, se elimina el solvente para obtener el compuesto de fórmula (2). Si se desea eliminar un grupo Fmoc, el compuesto de fórmula (1) se disuelve en un solvente adecuado y se trata con una base adecuada. A modo de ejemplo, los solventes adecuados incluyen diclorometano o DMF, y las bases adecuadas incluyen piperidina. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0° C y 50° C durante entre 0,5 y 24 horas. Después de que se haya completado la reacción, la reacción puede diluirse con agua y un solvente adecuado para la extracción, como EtOAc o diclorometano. El solvente se elimina para obtener el compuesto de fórmula (2) y se usa sin purificación adicional o se purifica mediante métodos conocidos, como cromatografía.

20 Preparación de un compuesto de fórmula (3) y (I)

El compuesto de fórmula (3) puede prepararse generalmente acoplando el compuesto de fórmula (2) y un $\text{R}^4\text{-X}$ apropiadamente sustituido, donde X es un halo, en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado. Un ejemplo de una base adecuada es diisopropiletilamina, trietilamina o N-metilmorfolina. Un ejemplo de un solvente adecuado es N-metilpirrolidona (NMP), DMF, DMSO o isopropanol. Además, puede usarse un aditivo como fluoruro de potasio. La reacción se realiza típicamente a una temperatura entre 50° C y 150° C durante aproximadamente de 30 minutos a 24 horas. Alternativamente, la reacción puede realizarse en un microondas a una temperatura entre 100° C y 150° C durante aproximadamente de 30 minutos a 24 horas. En los casos en los que Z es R^2 , este paso dará como resultado compuestos de fórmula (I). El compuesto de fórmula (3) también puede prepararse acoplando un compuesto de fórmula (2) con un ácido adecuado en presencia de un agente de acoplamiento, como HATU, DCC o carbondiidimidazol en presencia de una base como trietilamina, o diisopropiletilamina en un solvente adecuado como diclorometano o THF. Puede añadirse agua para inactivar la reacción una vez completada, y el precipitado puede filtrarse y luego disolverse en un solvente orgánico tal como diclorometano (DCM). Alternativamente, la reacción puede aislarse mediante dilución con un solvente orgánico inerte como EtOAc de diclorometano, seguido de un tratamiento acuoso. El producto puede aislarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la eliminación del solvente a presión reducida. El producto puede purificarse usando cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, recristalización, precipitación o cromatografía del residuo. En algunos casos, este paso dará como resultado compuestos de fórmula (I). Si el compuesto de fórmula (3) contiene un grupo BOC, el grupo Boc puede eliminarse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica y descritos anteriormente en el paso 2 para dar compuestos de fórmula (I) donde R^2 es H.

Preparación de un compuesto de fórmula (4)

El compuesto de fórmula (4), en el que Z es Boc, puede elaborarse eliminando el grupo(s) protector del compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (1) se disuelve en un solvente adecuado y se trata con un ácido adecuado. A modo de ejemplo, los solventes adecuados incluyen diclorometano o dioxano, y los ácidos adecuados incluyen ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o tribromuro de boro (BBr_3). La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -78° C y temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se elimina el solvente para obtener el compuesto de fórmula (4).

Preparación de un compuesto de fórmula (5)

El compuesto de fórmula (5) puede elaborarse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica, como la reacción del compuesto de fórmula (4) con un ácido y un agente de acoplamiento, como HATU, como se ha descrito anteriormente. Además, la amina puede alquilarse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica mediante la reacción de la amina con un compuesto que contiene aldehído o cetona en presencia de un agente reductor, como NaCNBH_3 o triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente como metanol o diclorometano. Una vez completada la reacción, la reacción puede diluirse con agua y un solvente adecuado para la extracción, como EtOAc o diclorometano. El solvente se elimina para obtener el compuesto de fórmula (5) y se usa sin purificación adicional o se purifica mediante métodos conocidos, como cromatografía.

Preparación de un compuesto de fórmula (6)

El compuesto de fórmula (6) puede elaborarse eliminando el grupo(s) protector del compuesto de fórmula

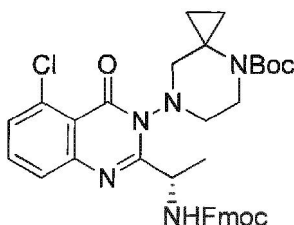
(5) en el que el grupo protector es Fmoc. El compuesto de fórmula (5) se disuelve en un solvente adecuado y se trata con una base adecuada. A modo de ejemplo, los solventes adecuados incluyen diclorometano o DMF, y las bases adecuadas incluyen piperidina. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0° C y 50° C durante entre 0,5 y 24 horas. Una vez completada la reacción, la reacción puede diluirse con agua y un solvente adecuado para la extracción, como EtOAc o diclorometano. El solvente se elimina para obtener el compuesto de fórmula (6) y se usa sin purificación adicional o se purifica mediante métodos conocidos, como cromatografía.

Debe entenderse que los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los métodos proporcionados en el Esquema de Reacción 1, partiendo de materiales conocidos por un experto en la técnica.

Después de la síntesis, los compuestos pueden aislarse en forma de una base libre o una sal de ácido trifluoroacético y caracterizarse adicionalmente mediante NMR. Los compuestos resultantes y sus caracterizaciones por NMR pueden representar o la base libre o la forma de sal. No se determina la proporción del compuesto original y la sal correspondiente.

Ejemplo 1. Preparación de un compuesto de fórmula (1) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (1) en la que n es 1, R¹ es cloro, m es 0, B es 4,7-diazaespiro[2,5]octanilo, Z es Boc, PG es Fmoc, R⁵ es H y R³ es metilo



Se añadió difenilfosfito (2,8 ml, 15 mmol) a una solución de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (449 mg, 2,6 mmol) y ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)propanoico (815 mg, 2,6 mmol) en piridina (2,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40° C durante 2 horas. Se añadió 7-amino-4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (744 mg, 3,3 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 55° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en una columna de SiO₂ cebada con hexanos. A continuación, el compuesto del título se purificó eluyendo con EtOAc en hexanos (0-50%) para proporcionar (S)-terc-butyl 7-(2-(1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato. ES/MS m/z = 656,3 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (1) usando los métodos descritos en el Ejemplo 1A y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

terc-butyl 4-(2-((S)-1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butyl 4-(2-(1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato;

(S)-terc-butyl 4-(2-(1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butyl 4-(2-(1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)propil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butyl 4-(2-(1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)-3-metilbutil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butyl 4-(2-(1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)etil)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butyl 4-(2-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)(ciclopropil)metil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

terc-butyl 4-(2-((S)-1-((((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;

- (S)-terc-butil (1-(5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;
- 5 terc-butil 3-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- terc-butil 4-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;
- 10 terc-butil 3-(2-((S)-1-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- terc-butil 3-(2-((S)-1-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 15 (S)-terc-butil (1-(5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 20 terc-butil ((1S)-1-(5-cloro-3-((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;
- (S)-terc-butil (1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;
- 25 (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)(ciclopropil)metil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 30 (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)(ciclopropil)metil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 35 (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 40 terc-butil 4-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil ((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)carbamato;
- 45 (R)-terc-butil 3-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 3-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- 50 terc-butil 3-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 3-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azetidina-1-carboxilato;
- 55 (S)-terc-butil 3-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 60 (R)-terc-butil 3-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 65

(S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;

5 (1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxilato;

10 (1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxilato;

(1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)(ciclopropil)metil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxilato;

15 (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)pirrolidin-2-il)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butil 4-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)(ciclopropil)metil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

20 (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-8-cloro-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butil ((5-cloro-3-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)carbamato;

25 (R)-terc-butil 2-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato;

(S)-terc-butil ((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)carbamato;

30 (S)-terc-butil (1-(5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-terc-butil (1-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-4-il)carbamato; y

35 (S)-terc-butil (1-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidin-3-il)carbamato.

Ejemplo 2. Preparación de un compuesto de fórmula (2) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

40 A. Preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que n es 1, R¹ es cloro, m es 0, B es 4,7-diazaespiro[2,5]octanilo, Z es Boc, R⁵ es H, y R³ es metilo y PG es Fmoc en la Fórmula (1):



55 Se añadió piperidina (1,6 ml, 16 mmol) a una solución de (S)-terc-butil 7-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3 (4H)-il)-4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato (2,16 g, 3,3 mmol) en N, N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 1 hora. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se cargó en una columna de SiO₂ cebada con EtOAc. Luego, el compuesto del título se purificó eluyendo con MeOH en EtOAc (0-20%) para proporcionar (S)-terc-butil 7-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato. ES MS m/z = 434,2 (M+H⁺).

60 B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (2), usando los métodos descritos en el Ejemplo 2A y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

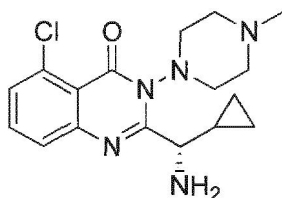
65

- terc-butil 4-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-1,4-diazepane-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-1,4-diazepane-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminopropil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- terc-butil 4-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;
- terc-butil 3-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- terc-butil 3-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- terc-butil 4-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(amino(ciclopropil)metil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- terc-butil 4-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato;
- (R)-terc-butil 3-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 3-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 3-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azetidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 3-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (R)-terc-butil 3-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminopropil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;
- (1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;
- (1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-4-oxo-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-8-cloro-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(amino(ciclopropil)metil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

y

(S)-terc-butil (1-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-4-il)carbamato; y terc-butil (1-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidin-3-il)carbamato.

- 5 C. Preparación de un Compuesto de fórmula (2) en donde n es 1, R¹ es cloro, B es -4-metilpiperazinilo, R⁵ es H, m es 0 y R³ es ciclopropilo y PG es Boc en la fórmula (1):



15 A una solución de (S)-terc-butil ((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil) carbamato (3,0 g, 6,7 mmol) en dielormetano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5,2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a 25° C y se concentró para dar (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona. El compuesto del título se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. ES MS m/z 348.2 (M+H⁺).

20 D. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (2), usando los métodos descritos en el Ejemplo 2C y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

25 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;

30 2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-3-((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinazolin-4(3H)-ona; (S)-2-(1-aminoetil)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-3-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona;

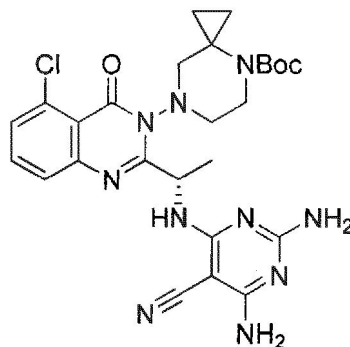
35 (R)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona; y

(S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona.

40 Ejemplo 3. Preparación de un compuesto de fórmula (3) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

45 A. Preparación de un compuesto de fórmula (3) en la que n es 1, R¹ es cloro, m es 0, B es 4,7-diazaespiro[2.5]octanilo, Z es Boc, R⁵ es H, A es un enlace sencillo, R³ es metilo y R⁴ es 2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo:



60 Se agitó una mezcla de (S)-terc-butil 7-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato (99 mg, 0,23 mmol), N,N-diisopropiletilamina (119 µl, 0,68 mmol) y 2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (39 mg, 0,23 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml) en un microondas a 130° C durante 14 h. La mezcla se concentró para dar (S)-terc-butil 7-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidina-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato como un sólido

y se llevó a la siguiente reacción sin purificación. ES/MS m/z 567.3 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de fórmula (3) o (I), usando los métodos descritos en el Ejemplo 3A y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos de fórmula (3) que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones o compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que no están abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

- 5 terc-butil 4-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato;
- 10 terc-butil 4-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato;
- 15 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 20 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)propil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-((5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 25 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 30 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)-3-metilbutil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 35 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)-3-metilbutil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5,8-dicloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 40 (S)-terc-butil 4-(2-(((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)(ciclopropil)metil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 45 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(ciclopropil(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 50 (S)-terc-butil 4-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)propil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propil)quinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 55 terc-butil 4-(5-cloro-4-oxo-2-((S)-1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;
- 60 terc-butil 4-(5-cloro-2-((S)-1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;
- terc-butil 3-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 65

- terc-butil 4-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;
- 5 terc-butil 3-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- terc-butil 4-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 10 (S)-terc-butil 4-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-((6-amino-5-((5-fluoropiridin-2-il)etil)pirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 15 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 20 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 25 (S)-terc-butil 4-(5,8-dicloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 30 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5,8-dicloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 40 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 45 (S)-terc-butil 4-(2-(((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)(ciclopropil)metil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)propil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 50 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)propil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 55 (S)-terc-butil 4-(2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 60 (S)-terc-butil 4-(5,8-difluoro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 65

- terc-butil 4-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato;
- 5 (S)-terc-butil 4-(2-(1-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((5-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 10 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 15 (R)-terc-butil 3-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 3-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato;
- 20 (S)-terc-butil 3-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azetidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 3-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 25 (R)-terc-butil 3-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 30 (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 35 (S)-terc-butil 4-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)propil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 40 (S)-terc-butil 4-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)propil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 45 (S)-terc-butil 4-(2-(1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;
- 50 (1R,5S)-terc-butil 6-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;
- (S)-terc-butil 4-(5-cloro-4-oxo-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 55 (1R,5S)-terc-butil 6-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;
- 60 (1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;
- (1R,5S)-terc-butil 6-(5-cloro-2-((S)-ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;
- 65 (1R,5S)-terc-butil 6-(2-((S)-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)(ciclopropil)metil)-5-cloro-4-

oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato;

terc-butil 4-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;

terc-butil 4-(2-((S)-1-((2-amino-5-ciano-6-metilpirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;

terc-butil 4-(5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)azepano-1-carboxilato;

(S)-terc-butil 4-(2-(1-((2-amino-6-cloro-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato;

(S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)pirrolidin-2-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 4H), 7.46 (s, 2H), 7.24 - 7.02 (m, 2H), 5.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.56 (ddt, *J* = 13.2, 8.3, 4.2 Hz, 3H), 0.60 (dddd, *J* = 30.3, 16.6, 8.8, 3.9 Hz, 3H), 0.39 (dq, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H). ES/MS *m/z* = 481.2 (M+H⁺).

(S)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 2). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 18.0, 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.06 (m, 4H), 5.38 - 5.21 (m, 1H), 4.33 - 4.03 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 14.5 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.81 (s, 4H), 1.55 (dtd, *J* = 13.3, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 0.57 (pd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 3H), 0.41 (dq, *J* = 7.8, 4.3, 3.7 Hz, 1H). ES/MS *m/z* = 490.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 3). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 6.68 - 6.57 (m, 3H), 6.27 (s, 3H), 5.49 (td, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 531.2 (M+H⁺).

2,4-diamino-6-(((1S)-1-(5-cloro-3-((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 4). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 38.4 Hz, 4H), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.44 (m, 2H), 5.34 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.78 (p, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.34 (dq, *J* = 17.2, 10.6, 9.5 Hz, 2H), 2.22 (q, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 14.1, 8.2 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 480.2 (M+H⁺).

(S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 5.72 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.23 (q, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.07 (q, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 440.1 (M+H⁺).

(S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 6). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 439.0 (M+H⁺).

(S)-terc-butil 4-(2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)-5,8-difluoro-4-oxoquinazolin-(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butil 4-(8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 121). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 5.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m,

1H), 3.22 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 1H), 0.69 - 0.59 (m, 1H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 1H). ES/MS $m/z = 468.2$ (M+H+).

(S)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)-3-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 122). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 18.0$, 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.06 (m, 6H), 5.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 1H), 0.69 - 0.59 (m, 1H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 1H). ES/MS $m/z = 468.2$ (M+H+).

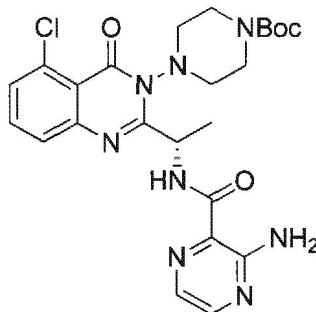
(R)-2,4-diamino-6-(2-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 124). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (td, $J = 8.2$, 5.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.10 - 3.83 (m, 4H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 2.96 (dd, $J = 10.5$, 2.3 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H). ES/MS $m/z = 541.3$ (M+H+).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 125). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (dd, $J = 8.2$, 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.35 (s, 3H), 5.63 (dd, $J = 7.5$, 6.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 0H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 22.1$, 10.9 Hz, 2H), 2.19 (qp, $J = 1.4$, 0.5 Hz, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS $m/z = 545.2$ (M+H+).

(S)-terc-butil (1-(2-(1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-4-il)carbamato;

(S)-terc-butil (1-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-4-il)carbamato; y
terc-butil (1-(2-((S)-1-((6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)pirrolidin-3-il)carbamato.

C. Preparación de un compuesto de fórmula (3), donde A es CO, R¹ es cloro, m es 0, B es piperazinilo, Z es Boc, R⁵ es hidrógeno, R³ es metilo y R⁴ es 3-aminopirazina-2-ilo:



A (S)-terc-butil 4-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato (200 mg, 0,49 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (279 mg, 0,735 mmol) y ácido 3-amino-2-pirazincarboxílico (196 mg, 1,1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua y la mezcla se lavó con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en un sistema de HPLC de fase inversa ejecutado del 0 al 95% de ACN en agua (0,1% de TFA) para dar (S)-terc-butil 4-(2-(1-(3-aminopirazina-2-carboxamido)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato. ES/MS $m/z = 529.2$ (M+H)⁺

D. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (3), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3C y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

(S)-terc-butil 4-(2-(1-(3-amino-5,6-dimetilpirazina-2-carboxamido)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

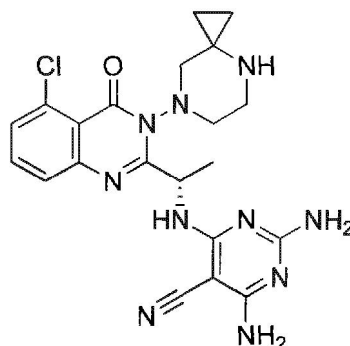
(S)-terc-butil 4-(2-(1-(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidine-3-carboxamido)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato;

(S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-(1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamido)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato; y

(S)-terc-butil 4-(2-(1-(3-amino-6-cloropirazina-2-carboxamido)etil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperazina-1-carboxilato.

Ejemplo 4. Preparación de un compuesto de fórmula (I) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

- 5 A. Preparación de un compuesto de fórmula (I), donde n es 1, R¹ es cloro, B es 4,7-diazaespiro[2,5]octanilo, m es 0, R⁵ es hidrógeno, A es un enlace sencillo, R³ es metilo y R⁴ es 2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo:



A una solución de (S)-terc-butyl 7-(5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)-4-oxoquinazolina-3(4H)-il)-4,7-diazaespiro [2,5] octano-4-carboxilato (130 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de HPLC de fase inversa realizado del 0 al 95% de ACN en agua (0,1% de TFA) para dar (S)-2,4-diamino-6-((S)-1-((S)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.

(Compuesto 7). Existe como una mezcla de rotámeros. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 - 9.34 (m, 1H), 8.87 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 5.71 - 5.55 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 17.1, 12.1 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.54 (d, J = 11.7 Hz, 0.5H), 3.42 (t, J = 11.8, 11.3 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 11.9 Hz, 0.5H), 3.27 - 3.15 (m, 0.5H), 76 (dd, J = 18.0, 12.0 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H), 1.13 - 0.88 (m, 3H). ES/MS *m/z* = 467.1 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de fórmula (I), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4A y el Esquema de reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

2,4-diamino-6-(((S)-1-(3-((S)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 8). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (bs, 2H), 7.84 (bs, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (bs, 2H), 7.19 (bs, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.17-1.86 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 454.2 (M+H⁺).

2,4-diamino-6-(((S)-1-(3-((R)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 9). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (bs, 1H), 8.61 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.75 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (bs, 2H), 7.11 (bs, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H). ES/MS *m/z* = 454.2 (M+H⁺).

2-amino-4-(((S)-1-(3-((S)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 10). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (bs, 2H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (bs, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 453.2 (M+H⁺).

2-amino-4-(((S)-1-(3-((R)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 11). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (br, 2H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.54-7.12 (br, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H). ES/MS *m/z* = 453.2 (M+H⁺).

3-((S)-azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 12). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (br, 2H), 7.88 (bs, 1H), 7.75 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (bs, 4H), 5.54 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.17-1.87 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 463.1 (M+H⁺).

- 5 3-((R)-azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 13). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (br, 2H), 7.85 (bs, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (bs, 2H), 5.56 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.54 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H). ES/MS *m/z* =463.1 (M+H⁺).
- 10 4-(((1S)-3-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)-2-amino-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 14). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 7.78 (dd, J=8.0, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (bs, 2H), 5.38 (dd, J=7.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=11.8, 5.7 Hz, 1H), 3.63-3.46 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 0.74 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.53 (m, 1H). ES/MS *m/z* =463.2 (M+H⁺).
- 15 4-(((1S)-3-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)-2,6-diaminopirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 15). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (bs, 2H), 7.22 (bs, 3H), 5.38 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=12.1, 5.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=11.8, 5.9 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.88 (t, J=2.7 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.52 (m, 1H). ES/MS *m/z* =464.1 (M+H⁺).
- 20 4-(((1S)-1-3-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-2-amino-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 16). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.73 (dd, J=9.6, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.40 (bs, 2H), 5.86 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 4H), 2.92 (t, J=2.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =455.1 (M+H⁺).
- 25 4-(((1S)-1-3-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-2,6-diaminopirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 17). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.67 (dd, J=8.8, 9.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.35 (bs, 2H), 7.19 (bs, 2H), 5.78 (m, 1H), 3.59 (dd, J=11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.48 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =456.3 (M+H⁺).
- 30 (S)-5-cloro-3-(piperidin-4-il)-2-(1-(tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.88 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.60 (br, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (br, 1H), 7.75 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.69 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =442.2 (M+H⁺).
- 35 4-(((1S)-1-3-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-2,6-diaminopirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 19). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.73 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =438.1 (M+H⁺).
- 40 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 20). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, J=10.4 Hz, 1H), 8.73 (br, 1H), 7.73 (dd, J=9.6, 8.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.55 (bs, 2H), 7.43 (bs, 2H), 5.58 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =468.1 (M+H⁺).
- 45 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 21). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.67 (m, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.73 (dd, J=9.6, 8.7 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.56-7.29 (br, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.10 (dt, J=12.5, 9.6 Hz, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =458.1 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 22). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.75 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.38 (br, 3H), 5.54 (td, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.16-2.81 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.72 (d, J=13.2 Hz, 1H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =454.2 (M+H⁺).
- 55 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 23). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.48-7.30 (br, 1H), 5.55 (td, J=8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.56-3.25 (m, 2H), 3.21-2.76 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.71 (d, J=13.2 Hz, 1H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =453.2 (M+H⁺).
- 60 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 24). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.63 (br, 1H), 8.39

(bs, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 7.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.18-2.84 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.91 (m, 1.5H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.37-1.22 (m, 0.5H). ES/MS m/z =439.2 (M+H⁺).

5 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 25). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.65 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.86 (bs, 2H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.42 (br, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (bs, 1H), 1.55 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.40-1.23 (m, 1H). ES/MS m/z =449.1 (M+H⁺).

10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 26). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J=11.4 Hz, 1H), 8.49 (bs, 3H), 8.30 (bs, 2H), 7.77 (dd, J=8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.67-7.47 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.09-2.86 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.55 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.41-1.18 (m, 4H). ES/MS m/z =440.2 (M+H⁺).

15 2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((R)-piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 27). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=10.1 Hz, 1H), 8.70-8.51 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.54 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.48 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.73 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J=12.6 Hz, 1H), 2.96-2.76 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 1H), 1.89 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.69-1.40 (m, 4H). ES/MS m/z =440.2 (M+H⁺).

20 2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((S)-piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 28). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 5.47 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.36 (t, J=11.4 Hz, 1H), 4.00 (q, J=11.2 Hz, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.87 (q, J=12.4 Hz, 1H), 2.62 (q, J=14.5, 11.7 Hz, 1H), 1.89 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.64-1.41 (m, 4H). ES/MS m/z =440.2 (M+H⁺).

25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(azetidín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 29). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.98-7.88 (m, 1H), 7.85-7.69 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, J=13.0 Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 7.10-6.94 (m, 1H), 5.51-5.34 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.49 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.3 Hz, 2H). ES/MS m/z =412.1 (M+H⁺).

30 2,4-diamino-6-(((S)-1-cloro-4-oxo-3-((S)-pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 30). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.61 (dt, J=11.8, 7.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 5.54 (p, J=6.3 Hz, 1H), 4.99 (tq, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.27-3.05 (m, 3H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.3 Hz, 3H). ES/MS m/z =426.2 (M+H⁺).

35 2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((R)-pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 31). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13-8.93 (m, 1H), 8.60 (dd, J=11.8, 6.2 Hz, 1H), 7.74 (q, J=6.9, 5.9 Hz, 2H), 7.58 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 5.57 (p, J=6.6 Hz, 1H), 5.00 (t, J=9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1H), 2.29 (ddd, J=14.0, 9.3, 5.4 Hz, 1H), 2.15 (dtd, J=13.4, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.3 Hz, 3H). ES/MS m/z =426.2 (M+H⁺).

40 (S)-3-amino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 32). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (d, J=10.9 Hz, 1H), 9.03 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.80 (q, J=10.8, 10.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (q, J=13.7, 10.8 Hz, 3H), 7.59 (ddd, J=10.0, 8.0, 1.2 Hz, 2H), 5.51 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.23-4.00 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.04 (td, J=17.5, 15.3, 8.3 Hz, 1H), 1.53 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.26-1.18 (m, 1H). ES/MS m/z =463.1 (M+H⁺).

45 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 33). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J=11.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=12.3, 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.11 (s, 3H), 5.56-5.41 (m, 1H), 4.21-4.02 (m, 2H), 3.40 (dd, J=21.6, 12.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, J=17.0, 12.0 Hz, 3H), 3.17-3.00 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 1H). ES/MS m/z =478.1 (M+H⁺).

50 (S)-5-cloro-2-(1-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 34). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.88 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=11.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=11.3, 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.90 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.13 (dtd, J=18.7, 12.4, 2.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J=12.0 Hz, 2H), 3.32 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.12 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.98-2.75 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS m/z =426.2 (M+H⁺).

55 (S)-5-cloro-2-(1-((5-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 35). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.31 (s,

1H), 7.80 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.68 (td, J=8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (ddt, J=8.1, 4.4, 1.0 Hz, 2H), 5.88 (p, J=6.9 Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.18-2.98 (m, 1H), 2.85-2.66 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS m/z =476.1 (M+H⁺).

(S)-2-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 36). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00-8.85 (m, 2H), 8.77-8.51 (m, 3H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=6.8, 4.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.71 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.21 (td, J=12.0, 11.6, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (td, J=12.1, 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J=16.1, 12.6 Hz, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.21 (dd, J=22.9, 11.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z =468.2 (M+H⁺).

(S)-2-(1-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 37). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.72-8.50 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81-7.66 (m, 1H), 7.63-7.45 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.71 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.21-4.01 (m, 2H), 3.48-3.25 (m, 3H), 3.09 (q, J=11.4 Hz, 1H), 2.82 (t, J=11.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z =435.1 (M+H⁺).

2,4-diamino-6-(((1S)-1-(5-cloro-3-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 38). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.82-9.52 (m, 1H), 8.23 (d, J=94.7 Hz, 3H), 7.81 (tt, J=8.0, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dtd, J=8.4, 6.4, 5.1 Hz, 2H), 5.71-5.52 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.12-3.88 (m, 1H), 3.58 (d, 4H), 2.89-2.61 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 3H). ES/MS m/z =476.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 39). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.89 (d, J=12.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.78 (td, J=9.4, 4.1 Hz, 1H), 7.48-7.22 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.22-3.99 (m, 3H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.48-3.14 (m, 4H), 2.90 (dd, J=113.3, 21.6 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS m/z =443.2 (M+H⁺).

(S)-5,8-difluoro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 40). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (d, J=11.5 Hz, 1H), 9.34 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.90 (dq, J=21.8, 11.3, 9.6 Hz, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.78-7.59 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 1H), 5.94-5.73 (m, J=6.7 Hz, 1H), 4.18-3.97 (m, 2H), 3.46-3.20 (m, 4H), 3.12 (q, J=11.4 Hz, 1H), 2.90 (q, J=12.3 Hz, 1H), 1.59 (d, J=6.8, 1.3 Hz, 3H). ES/MS m/z =428.2 (M+H⁺).

(S)-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-5,8-difluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 41). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (dd, J=22.3, 9.2 Hz, 2H), 8.76 (d, J=13.2 Hz, 1H), 8.23-7.97 (m, 2H), 7.83-7.57 (m, 2H), 7.41-7.13 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.11 (ddd, J=33.4, 13.3, 10.3 Hz, 2H), 3.53 (t, J=1.2 Hz, 2H), 3.44-3.12 (m, 4H), 1.76-1.44 (m, 1H), 0.81-0.27 (m, 3H). ES/MS m/z =454.2 (M+H⁺).

(S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)propil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 42). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, J=11.7 Hz, 1H), 9.26 (s, 0H), 8.88 (dt, J=22.5, 11.1 Hz, 1H), 8.21-8.01 (m, 2H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.58-7.40 (m, 2H), 5.70 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.37-3.97 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.24 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.10 (dq, J=23.0, 11.3 Hz, 2H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.06 (t, 3H). ES/MS m/z =440.2 (M+H⁺).

(S)-5-cloro-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 43). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (d, J=11.4 Hz, 1H), 9.34-9.14 (m, 1H), 8.82 (d, J=12.0 Hz, 1H), 8.21-8.00 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.55 (ddt, J=16.7, 7.8, 1.1 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.14 (ddd, J=35.2, 13.7, 10.7 Hz, 2H), 3.45-3.20 (m, 3H), 3.15 (d, J=12.1 Hz, 0H), 3.02 (s, 1H), 1.68-1.47 (m, 1H), 0.72-0.51 (m, 3H), 0.51 (s, 1H). ES/MS m/z =452.2 (M+H⁺).

(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 44). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J=12.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J=78.3 Hz, 1H), 7.80-7.63 (m, 1H), 7.63-7.42 (m, 2H), 5.52-5.30 (m, 1H), 4.27-3.96 (m, 2H), 3.26 (d, J=13.2 Hz, 3H), 3.08-2.75 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07-1.79 (m, J=6.7, 6.3 Hz, 2H), 1.09-0.86 (m, 3H). ES/MS m/z =454.2 (M+H⁺).

(S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 46). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (d, J=10.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J=11.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.87-7.69 (m, 1H), 7.59 (ddt, J=16.8, 7.8, 1.5 Hz, 2H), 5.19 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.53 (d, J=1.7 Hz, 0H), 3.36 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.25 (t, J=14.5 Hz, 2H), 3.05 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.52 (h, J=1.9 Hz, 1H), 2.42 (q, J=1.9 Hz, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 1H), 0.71-0.43 (m, 3H), 0.36 (dq, J=8.3, 4.1 Hz, 1H). ES/MS m/z =466.2 (M+H⁺).

(S)-5-cloro-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-

ona (Compuesto 47). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (d, J=10.5 Hz, 1H), 9.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.89-8.69 (m, 1H), 8.11 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 7.53 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.24-4.00 (m, 2H), 3.45-3.29 (m, 1H), 3.26 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.16 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.61 (ddt, J=12.9, 8.9, 4.6 Hz, 1H), 0.59 (dq, J=7.3, 5.3, 4.7 Hz, 4H), 0.53-0.34 (m, 1H). ES/MS *m/z* =470.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 48). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (d, J=13.7 Hz, 1H), 8.87 (d, J=11.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.81-7.64 (m, 1H), 7.58 (dt, J=8.4, 3.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.09 (q, J=12.1, 11.7 Hz, 2H), 3.34 (dd, J=16.4, 11.6 Hz, 2H), 3.24 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.35-1.11 (m, 1H), 0.69-0.43 (m, 3H), 0.34 (s, 1H). ES/MS *m/z* =485.2 (M+H⁺).

(S)-5,8-dicloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 49). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.83-8.67 (m, 1H), 8.59 (dd, J=18.4, 8.6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.84 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.06 (dtd, J=19.4, 12.5, 2.7 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.22 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.07 (q, J=12.0 Hz, 1H), 2.58 (t, J=11.9 Hz, 1H), 1.60 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =477.1 (M+H⁺).

(S)-5-cloro-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 50). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J=11.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.7, 4.3 Hz, 1H), 5.86 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.17-3.97 (m, 2H), 3.11 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.76 (q, J=11.8 Hz, 1H), 2.51 (d, J=0.9 Hz, 0H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =461.1 (M+H⁺).

(S)-5-cloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 51). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.23 (dd, J=8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=9.7, 8.7 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=8.7, 4.4, 1.1 Hz, 1H), 5.89 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.26-3.99 (m, 2H), 3.53-3.27 (m, 4H), 3.20 (q, J=12.2, 11.0 Hz, 1H), 2.84 (t, J=12.3 Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H). ES/MS *m/z* =489.1 (M+H⁺).

(S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 52). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.72 (q, J=11.4, 10.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (pd, J=6.7, 2.0 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.51-3.27 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 1.69 (dd, J=6.7, 2.0 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =505.1 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 53). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J=11.6 Hz, 1H), 8.81-8.58 (m, 1H), 7.98 (dt, J=8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.92-7.63 (m, 5H), 7.58 (dt, J=8.5, 0.9 Hz, 1H), 5.66 (h, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (qd, J=11.3, 2.1 Hz, 2H), 3.43 (dd, J=18.0, 12.4 Hz, 2H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.03 (q, J=11.3 Hz, 1H), 2.85-2.61 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =475.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 54). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11-8.92 (m, 1H), 8.67 (d, J=11.1 Hz, 1H), 7.72 (q, J=8.5, 7.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.54-7.34 (m, 5H), 7.34-7.01 (m, 3H), 5.66 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.10 (tdd, J=12.3, 9.5, 2.7 Hz, 2H), 3.42 (dd, J=19.4, 12.2 Hz, 2H), 3.35-3.19 (m, 2H), 3.14-2.95 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 1H), 1.48 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =459.2 (M+H⁺).

(S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 55). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J=11.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 5.74 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.11 (dt, J=14.5, 11.3 Hz, 2H), 3.36 (dt, J=21.4, 11.4 Hz, 4H), 3.10 (t, J=12.1 Hz, 1H), 2.87-2.67 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =426.2 (M+H⁺).

(S)-3-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 56). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 5H), 7.58-7.49 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 4.26-4.00 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, 2H), 3.14-2.93 (m, 1H), 2.93-2.61 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =429.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 57). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.08 (d, J=11.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J=38.4 Hz, 4H), 7.74 (dd, J=8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.44 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.26-4.00 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, 2H), 3.14-2.93 (m, 1H), 2.93-2.61 (m, 1H), 1.47 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =441.2 (M+H⁺).

- 5 (S)-2-(1-((6-amino-5-((5-fluoropiridin-2-il)etil)pirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 58). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J=11.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J=14.8 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 0H), 7.93 (ddt, J=8.9, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 7.88-7.72 (m, 1H), 7.61 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J=7.5, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.68-5.46 (m, 1H), 4.17 (t, J=12.6 Hz, 1H), 4.04 (t, J=12.7 Hz, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.30 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.14 (t, J=13.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.58-1.33 (m, 2H). ES/MS *m/z* =520.2 (M+H⁺).
- 10 (S)-3-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)-5,6-dimetilpirazina-2-carboxamide (Compuesto 59). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.91 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.77 (td, J=8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.57 (dt, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.51 (h, J=6.6, 6.1 Hz, 1H), 4.29-4.04 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.31 (tt, J=33.8, 16.1 Hz, 4H), 3.07 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 4H), 1.62-1.44 (m, 2H). ES/MS *m/z* =457.2 (M+H⁺).
- 15 (S)-4-amino-6-((1-(5-metil-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 60). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (dd, J=27.0, 4.8 Hz, 2H), 7.71-7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 3H), 7.30-7.14 (m, 1H), 6.45 (dd, J=7.5, 3.5 Hz, 1H), 5.74 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=52.3, 13.7 Hz, 3H), 3.12-2.93 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.07 (t, J=12.8 Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.2 Hz, 4H). ES/MS *m/z* =405.2 (M+H⁺).
- 20 2,4-diamino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 61). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 5.36 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.68 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.19-2.98 (m, 3H), 1.44 (d, J=6.9 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =509.1 (M+H⁺).
- 25 4-amino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 62). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.50 (dd, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.58 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J=12.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J=11.5 Hz, 2H), 3.70 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.24-3.05 (m, 3H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =494.1 (M+H⁺).
- 30 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 63). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (d, J=11.6 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 5.84 (p, J=7.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J=12.2 Hz, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.86 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.49 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.99 (dt, J=25.1, 6.4 Hz, 4H). ES/MS *m/z* =452.1 (M+H⁺).
- 35 (S)-5-cloro-3-(1,4-diazepan-1-il)-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 64). Exists as a 1:1 mixture of rotamers. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (d, J=6.3 Hz, 0.5H), 9.28 (d, J=6.7 Hz, 0.5H), 8.73 (s, 2H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.69 (td, J=8.0, 3.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.01 (p, J=6.9 Hz, 0.5H), 5.92 (p, J=6.8 Hz, 0.5H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.86 (dt, J=12.1, 6.0 Hz, 0.5H), 3.81-3.71 (m, 0.5H), 3.63-3.15 (m, 5H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.62 (dd, J=6.8, 3.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =440.1 (M+H⁺).
- 40 (S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 65). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.94-8.84 (m, 1H), 8.71-8.56 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 2H), 7.72 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 5.84 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.14 (dtd, J=21.1, 12.1, 2.8 Hz, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.33 (d, J=12.2 Hz, 2H), 3.17 (q, J=12.1 Hz, 1H), 2.90 (q, J=11.9 Hz, 1H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =426.1 (M+H⁺).
- 50 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 72). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97-8.86 (m, 1H), 8.69-8.54 (m, 1H), 7.76 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 5.57 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 3.03 (q, J=12.1 Hz, 1H), 2.79 (q, J=12.2 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =450.1 (M+H⁺).
- 55 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 66). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69-8.58 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 5.86 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.62-3.15 (m, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =440.1 (M+H⁺).
- 60 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 67). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69-8.59 (m, 2H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (td, J=8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 5.81 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=14.8, 10.2 Hz, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.53-3.09 (m, 6H), 1.94 (d, J=25.3 Hz, 2H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =440.1 (M+H⁺).
- 65

- 5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 68). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00-8.88 (m, 1H), 8.76-8.60 (m, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.76 (dd, J=8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 5.51-5.42 (m, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 3.12-2.84 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =455.2 (M+H⁺).
- 10 (S)-2-(1-((5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 69). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.53-3.05 (m, 4H), 1.59 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =505.1 (M+H⁺).
- 15 (S)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 70). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.72 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.64-8.51 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 5.88 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.24-4.06 (m, 2H), 3.51-3.05 (m, 5H), 2.81 (s, 1H), 1.61 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =443.1 (M+H⁺).
- 20 (S)-5-cloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 71). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.87-8.78 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.67-8.63 (m, 0H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 5.89 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.50-3.12 (m, 5H), 2.89-2.75 (m, 1H), 1.65 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =471.1 (M+H⁺).
- 25 (S)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 73). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96-8.88 (m, 1H), 8.85-8.75 (m, 1H), 8.68-8.52 (m, 2H), 8.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 5.92 (p, J=7.1 Hz, 1H), 4.24-4.06 (m, 2H), 3.50-3.12 (m, 5H), 2.96-2.81 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =437.1 (M+H⁺).
- 30 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 74). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89-8.64 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 5.86 (ddd, J=11.1, 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.59-3.39 (m, 3H), 3.38-3.24 (m, 1H), 3.15-2.88 (m, 2H), 1.94 (ddd, J=14.0, 10.7, 4.1 Hz, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.52 (ddd, J=13.2, 9.4, 3.6 Hz, 1H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =483.2 (M+H⁺).
- 35 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 75). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88-8.76 (m, 1H), 8.77-8.61 (m, 1H), 7.74 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.75-5.62 (m, 1H), 4.25 (td, J=12.5, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (td, J=12.2, 2.0 Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 2H), 3.15-2.86 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =468.2 (M+H⁺).
- 40 (S)-4-amino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 76). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.73 (m, 1H), 8.65-8.51 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (br s, 2H), 5.72 (p, J=6.9 Hz, 1H), 4.17-3.98 (m, 2H), 3.49-3.21 (m, 4H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =460.1 (M+H⁺).
- 45 (S)-4-amino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 102). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87-8.74 (m, 1H), 8.66-8.49 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (br s, 2H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 3.46-3.06 (m, 5H), 2.83-2.65 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 0.63-0.50 (m, 3H), 0.46-0.35 (m, 1H). ES/MS *m/z* =452.1 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 77). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05-8.90 (m, 1H), 8.71-8.52 (m, 1H), 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (br s, 2H), 7.59 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.51-3.03 (m, 5H), 2.78-2.60 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 1H), 0.71-0.48 (m, 3H), 0.42-0.30 (m, 1H). ES/MS *m/z* =467.2 (M+H⁺).
- 60 (S)-5-cloro-2-(ciclopropil(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 78). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.85-8.75 (m, 1H), 8.66-8.49 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.27-4.05 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.33-3.18 (m, 3H), 2.81 (s, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 0.67-0.57 (m, 3H), 0.51-0.45 (m, 1H). ES/MS *m/z* =469.1 (M+H⁺).
- 65

- 5 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 79). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85-8.74 (m, 1H), 8.68-8.54 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 5.61 (td, J=7.5, 5.7 Hz, 1H), 4.14 (td, J=12.4, 2.7 Hz, 1H), 4.06 (td, J=12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.45-3.31 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.14-2.81 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =440.1 (M+H⁺).
- 10 (S)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 80). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.88-8.77 (m, 1H), 8.72-8.54 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 5.78 (td, J=7.6, 5.5 Hz, 1H), 4.22 (td, J=12.5, 2.3 Hz, 1H), 4.13 (td, J=12.6, 2.4 Hz, 1H), 3.56-3.35 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.25-2.94 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =457.1 (M+H⁺).
- 15 3-(azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 81). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94-8.89 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (br s, 2H), 8.22-8.16 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 4.59-4.43 (m, 1H), 3.31-2.88 (m, 6H), 2.28-1.54 (m, 7H). ES/MS *m/z* =450.2 (M+H⁺).
- 20 3-(azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 82). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41-9.32 (m, 1H), 8.58-8.36 (m, 2H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 5.80-5.68 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 1H), 3.10 (d, J=35.4 Hz, 6H), 2.24-1.88 (m, 3H), 1.78-1.55 (m, 4H). ES/MS *m/z* =439.2 (M+H⁺).
- 25 4-amino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 83). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 5.52 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.38 (m, 1H). ES/MS *m/z* =425.0 (M+H⁺).
- 30 4-amino-6-(((1S)-1-(3-(azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 84). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 1H), 7.72 (td, J=8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.17-1.83 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (m, 1H). ES/MS *m/z* =438.9 (M+H⁺).
- 35 4-amino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 85). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =411.1 (M+H⁺).
- 40 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 86). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (td, J=7.8, 7.7, 1.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 5.66 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.92 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =425.0 (M+H⁺).
- 45 (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 126). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 9.02 (d, J=11.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.23 (s, 2H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.2, 2.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.22-3.99 (m, 2H), 3.47-3.29 (m, 2H), 3.29-3.14 (m, 1H), 3.15-2.86 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =459.2 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropil(5,8-difluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 127). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.84 (d, J=11.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.76 (td, J=9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J=10.4, 9.1, 2.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.07 (p, J=10.4, 8.7 Hz, 2H), 3.65-3.17 (m, 4H), 3.09 (s, 1H), 1.53 (s, 1H), 0.75-0.41 (m, 3H), 0.41-0.16 (m, 1H). ES/MS *m/z* =469.2 (M+H⁺).
- 55 (S)-2-Amino-4-cloro-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 128). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J=11.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 5.65 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.19-2.97 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.55 (d, J=6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* =459.1 (M+H⁺).
- 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 129). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 4H), 7.72 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.57-7.49
- 65

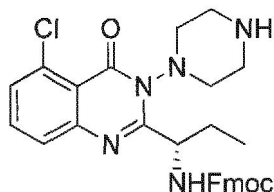
(m, 2H), 5.55 (p, J=7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J=11.7 Hz, 1H), 3.79 (t, J=11.5 Hz, 1H), 3.33 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.23-3.07 (m, 3H), 2.02 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.9 Hz, 3H). ES/MS m/z =455.1 ($M+H^+$).

4-amino-6-(((1S)-1-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 130). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.80-7.51 (m, 3H), 7.37 (s, 2H), 5.82-5.68 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.86 (dd, J=10.5, 7.4 Hz, 0.5H), 3.81-3.64 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 0.5H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.42-3.13 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.23-1.81 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 3H). ES/MS m/z =426.1 ($M+H^+$).

(S)-4-amino-6-(((1-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 131). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 3H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.50 (dq, J=8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 5.63 (p, J=6.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J=11.8 Hz, 1H), 3.76 (t, J=11.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.11 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z =440.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 5. Preparación de un compuesto de fórmula (4) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

A. Preparación de un compuesto de fórmula (4) en la que n es 1, R^1 es cloro, m es 0, B es piperazinilo, PG es Fmoc, R^5 es hidrógeno y R^3 es etilo.



A una solución de (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propil)-5-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H-il)piperazina-1-carboxilato (3,10 g, 4,81 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (12 ml). La solución de la reacción se agitó durante 2 horas y se concentró para dar (S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato como un sólido. El compuesto del título se pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional. ES/MS m/z = 544.3 ($M+H^+$).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (4), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 5A y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil ((5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato;

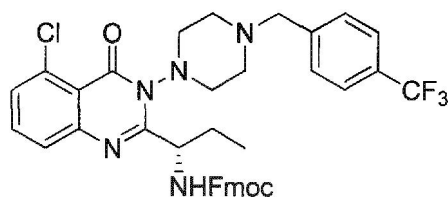
(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato; y

(9H-fluoren-9-il)metil ((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato.

Ejemplo 6. Preparación de un compuesto de fórmula (5) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (5) en la que n es 1, R^1 es cloro, m es 0, B es 4-(4-trifluorometilfenilmetil)piperazinilo, R^3 es etilo, PG es Fmoc, R^5 es hidrógeno:



A una mezcla de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato (253 mg, 0,465 mmol) y carbonato de potasio (383 mg, 2,77 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (127 mg, 0,530 mmol). La mezcla se agitó a 55° C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. ES MS m/z = 702,3 ($M+H^+$).

A una solución de (S)-terc-butil 4-(2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propil)-5-cloro-4-oxoquinazolina-3(4H-il) piperazina-1-carboxilato (3,10 g, 4,81 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (12 ml). La solución de la reacción se agitó durante 2 horas y se concentró para dar (S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato como un sólido. El compuesto del título se pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional. ES/MS m/z = 544,3 ($M+H^+$).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (5), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 6A y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-3-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-3-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil(1-(5-cloro-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil(1-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

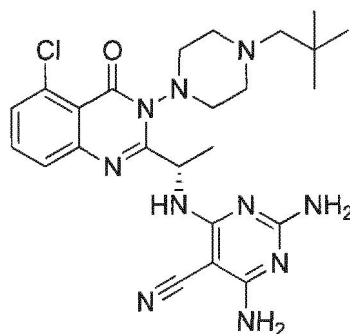
(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(9H-fluoren-9-il)metil ((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato; y

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil(1-(5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato.

C. Preparación de un compuesto de fórmula (5) en la que B es 4-neopentilpiperazinilo, n es 1, R¹ es cloro, m es 0, R⁴ es 2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo, R³ es metilo y R⁵ es hidrógeno



A una solución de (S)-2,4-diamino-6-(((3-(3-aminopropil)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (200 mg, 0,45 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadió pivaldehído (198 mg, 2,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1900 mg, 9,0 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en un sistema de fase inversa ejecutado del 0 al 95% de ACN en agua (TFA al 0,1%) para dar (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-neopentilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo como un sólido. ES/MS $m/z = 511.2$ ($M+H^+$).

D. Preparación de los siguientes compuestos de fórmula (I), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 6C y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil ((3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato;

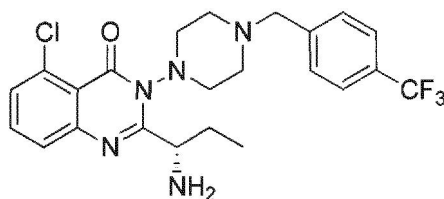
(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(3-(4-(2-(tert-butoxi)etil)piperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato; y

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-3-(4-neopentilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato.

Ejemplo 7. Preparación de un compuesto de fórmula (6) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (6) en la que n es 1, R^1 es cloro, m es 0, B es 4-(4-trifluorfenilmetil)piperazinilo, R^3 es etilo y R^5 es hidrógeno.



Se añadió piperidina (0,092 ml, 0,93 mmol) a una solución de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil (1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato (187 mg, 0,266 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 2 horas. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se cargó en una columna de SiO₂ cebada con EtOAc. La purificación con cromatografía eluyendo con MeOH en EtOAc (0-20%) proporcionó (S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-3-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido. ES/MS m/z = 480.2 (M+H).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (6), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 7A y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

(S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-3-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-3-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminopropil)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminopropil)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-3-(4-(2-(tert-butoxi)etil)piperazin-1-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-neopentilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-3-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

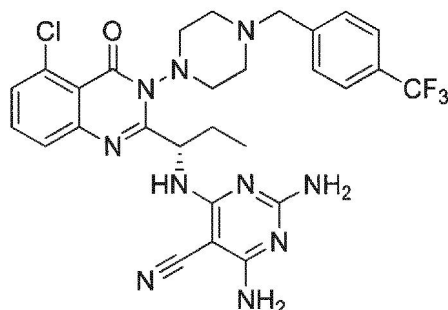
(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-aminoetil)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona; y

2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona.

Ejemplo 8. Preparación de un compuesto de fórmula (I) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que n es 1, R¹ es cloro, m es 0, B es 4-(4-trifluorofenilmetil)piperazinilo, R³ es etilo, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es 2,6-diamino-5-cianopirimidin-4-ilo



Se agitó una mezcla de (S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-3-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (38 mg, 0,079 mmol), N,N-diisopropiletilamina (20 µl, 0,115 mmol) y 2,4-diamino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (14 mg, 0,80 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml) en un microondas a 130° C durante 8 horas. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se cargó en una columna de SiO₂ cebada con EtOAc. Luego, el compuesto del título se purificó eluyendo con MeOH en EtOAc (0-20%) para proporcionar (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo. (Compuesto 87). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75-7.67 (m, 3H), 7.60

(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 6.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 5.54-5.44 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.71-3.53 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.39-2.13 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS 613.2 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de fórmula (I), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 8A y el Esquema de Reacción I (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos):

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 88). ¹H NMR (400 MHz, Óxido de deuterio) δ 9.75 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.00 (d, J=42.9 Hz, 1H), 6.72-6.43 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.87 (d, J=50.5 Hz, 2H), 2.81-2.58 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.96 (s, 6H). ES/MS *m/z* = 483.2 (M+H⁺).

(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 89). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75-7.68 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.55-5.42 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 4H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 612.2 (M+H⁺).

(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-3-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 90). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 5.52-5.43 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 562.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 91). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 5.54-5.44 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 563.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 92). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.3 Hz, 0H), 6.59 (br s, 2H), 5.55-5.42 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.95-2.71 (m, 3H), 2.29-2.02 (m, 2H), 1.98-1.71 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 575.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-(((3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 93). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78-7.63 (m, 1H), 7.52 (ddt, J=11.9, 7.8, 1.0 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 3H), 5.38 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.01 (td, J=11.1, 2.8 Hz, 1H), 3.90 (td, J=11.9, 11.3, 3.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=23.4, 10.2 Hz, 2H), 2.69 (ddd, J=32.4, 11.3, 2.6 Hz, 2H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.01 (td, J=10.9, 9.7, 2.8 Hz, 1H), 1.43 (dtd, J=13.2, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 0.61-0.38 (m, 3H), 0.39-0.24 (m, 1H). ES/MS *m/z* = 557.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 94). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (td, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.73-6.52 (m, 3H), 6.27 (s, 2H), 5.49 (td, J=8.4, 4.1 Hz, 1H), 4.14-3.96 (m, 1H), 3.87 (t, J=10.4 Hz, 1H), 3.63-3.40 (m, 2H), 3.14 (d, J=10.2 Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.83 (t, J=12.9 Hz, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 1H), 1.96-1.73 (m, 2H), 1.04 (dd, J=6.1, 1.0 Hz, 1H), 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 545.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 95). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, J=9.6, 8.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.23 (h, J=4.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.59-6.46 (m, 2H), 6.40-6.05 (m, 2H), 5.48 (td, J=8.2, 4.2 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 2H), 3.10 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.91 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=17.9, 11.1 Hz, 2H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.09 (td, J=11.5, 3.1 Hz, 1H), 1.92-1.72 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 563.2 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-(2-(tert-butoxi)etil)piperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 96). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.86-7.66 (m, 1H), 7.57 (ddt, J=7.6, 5.2, 1.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.69 (p, J=6.8 Hz, 1H), 4.23 (dt, J=24.4, 12.3 Hz, 2H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.42-3.17 (m, 4H), 3.00 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.19 (d, J=1.0 Hz, 9H). ES/MS *m/z* = 541.2 (M+H⁺).

- 5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 97). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (td, J=8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.64-7.45 (m, 2H), 7.27 (d, J=23.3 Hz, 2H), 5.73-5.57 (m, 1H), 4.73 (q, J=9.5, 7.0 Hz, 4H), 4.28-4.08 (m, 2H), 3.78 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.61-3.20 (m, J=25.4, 24.7 Hz, 4H), 2.98 (d, J=17.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 3H). ES/MS *m/z* = 497.2 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-neopentilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 98). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=8.0, 4.0, 1.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 5.62 (p, J=6.6 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.03 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.07 (d, J=2.8 Hz, 2H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H). ES/MS *m/z* = 511.2 (M+H⁺).
- 15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 99). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (bs, 1H), 7.75 (dd, J=8.8, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.34 (bs, 2H), 7.12 (bs, 2H), 6.44 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.04 (br, 2H), 3.49 (br, 4H), 3.08 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 504.2 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.89-7.67 (m, 3H), 7.67-7.49 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.98 (t, J=11.2 Hz, 1H), 1.61 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H). ES/MS *m/z* = 522.2 (M+H⁺).
- 25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 101). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 5H), 7.25 (bs, 2H), 7.06 (bs, 2H), 5.66 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H). ES/MS *m/z* = 530.2 (M+H⁺).
- 30 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 103). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.75 (dd, J=8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.55-3.21 (m, 2H), 3.09 (m, 3H), 2.95-2.61 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 507.1 (M+H⁺).
- 35 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 104). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.61 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.56 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.18 (q, J=10.2 Hz, 2H), 3.02 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.93 (t, J=11.6 Hz, 1H), 1.61 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.46 (d, J=11.2 Hz, 1H). ES/MS *m/z* = 531.1 (M+H⁺).
- 40 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 105). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (bs, 2H), 6.49 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.35 (br, 3H), 3.55 (d, J=18.2 Hz, 4H), 3.17 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 489.2 (M+H⁺).
- 45 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 106). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.74 (dd, J=7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.03 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (t, J=11.8 Hz, 1H), 1.62 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H). ES/MS *m/z* = 521.2 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 107). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (bs, 3H), 7.86 (bs, 2H), 7.75 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 3.96 (qd, J=10.8, 2.8 Hz, 2H), 3.23 (q, J=10.1 Hz, 2H), 3.11-2.77 (m, 4H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS *m/z* = 523.2 (M+H⁺).
- 55 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 108). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (br, 3H), 5.57 (m, 1H), 4.11-3.82 (m, 2H), 3.39-
- 60
- 65

3.09 (m, 2H), 2.97 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.92 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 532.1 (M+H⁺).

5 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 109). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.56 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.21 (q, J=10.1 Hz, 2H), 3.10-2.79 (m, 4H), 2.64 (td, J=11.0, 2.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 522.2 (M+H⁺).

10 (S)-2-amino-4-cloro-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 110). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (bs, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.15-3.84 (m, 2H), 3.20 (q, J=10.0 Hz, 2H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.64 (td, J=11.5, 2.5 Hz, 1H), 2.30 (td, J=11.3, 2.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 542.1 (M+H⁺).

15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 111). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (bs, 2H), 7.79 (bs, 4H), 7.75 (dd, J=8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 7H), 2.77 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 505.2 (M+H⁺).

20 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 112). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.50 (bs, 3H), 6.25 (t, J=55.1 Hz, 1H), 5.59 (qd, J=7.2, 6.4 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 514.1 (M+H⁺).

25 (S)-2-amino-4-cloro-6-((1-(5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 113). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 6.32 (t, J=54.7 Hz, 1H), 5.63 (qd, J=7.2, 6.8 Hz, 1H), 4.08 (dt, J=22.7, 11.5 Hz, 2H), 3.38-3.00 (m, 6H), 2.99-2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 524.1 (M+H⁺).

30 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 114). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (bs, 3H), 7.59-7.53 (m, 2H), 6.33 (t, J=54.7 Hz, 1H), 5.65 (dq, J=6.8 Hz, 1H), 4.10 (dt, J=22.4, 11.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.95-2.70 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 504.2 (M+H⁺).

35 (S)-5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-(1-(tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 115). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.66 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.37 (t, J=54.5 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.17 (ddd, J=23.2, 11.2 Hz, 2H), 3.57-3.13 (m, 6H), 3.13-2.61 (m, 2H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS m/z = 507.1 (M+H⁺).

40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 116). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 7.72 (dd, J=9.6, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 5H), 7.34 (bs, 2H), 7.12 (bs, 2H), 5.73 (m, 1H), 4.34 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J=14.2 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.53 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.45-3.20 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS m/z = 549.2 (M+H⁺).

45 (S)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 117). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 7.71 (dd, J=9.6, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 5H), 7.28 (bs, 2H), 5.61 (m, 1H), 4.43-4.07 (m, 5H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS m/z = 558.2 (M+H⁺).

50 (S)-2-amino-4-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 118). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=9.6, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 5H), 7.30 (bs, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.35 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.54 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.43-3.22 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS m/z = 548.2 (M+H⁺).

55 2,4-diamino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 119). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (bs, 1H), 7.86 (bs, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.19 (m, 2H),

3.06 (m, 2H), 2.38-2.06 (m, 2H), 1.53 (m, 3H). ES/MS m/z = 508.1 (M+H⁺).

(S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 120). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.44 (br, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.29-3.03 (m, 3H), 2.78 (d, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 2H), 1.67 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS m/z = 439.2 (M+H⁺).

(S)-2-(1-((6-amino-5-((5-fluoropiridin-2-il)etil)pirimidin-4-il)amino)etil)-3-(azetidin-3-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 132). ES/MS m/z = 491.1 (M+H⁺).

(S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)pirrolidin-2-il)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 133). ES/MS m/z = 452.0 (M+H⁺).

(S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 134). ES/MS m/z = 522.2 (M+H⁺).

2-((S)-1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-5-cloro-3-(1-etilpirrolidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 135). ES/MS m/z = 439.1 (M+H⁺).

2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 136). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.54 (ddt, J=9.0, 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.17-7.05 (m, 1H), 6.71 (dt, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.62 (p, J=6.6 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.7 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.79 (td, J=7.9, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (ddt, J=12.1, 7.9, 4.3 Hz, 1H), 1.90 (tt, J=11.9, 7.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J=6.3 Hz, 3H). ES/MS m/z = 427.1 (M+H⁺).

2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 137). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.75 (ddd, J=8.0, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.16 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.65 (h, J=6.7 Hz, 1H), 4.73 (dp, J=15.8, 8.4, 7.8 Hz, 1H), 4.17 (qd, J=7.9, 3.3 Hz, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.76 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J=11.8, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.59-1.51 (d, 3H). ES/MS m/z = 427.1 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-((ciclopropil(5,8-dicloro-3-ciclobutil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 138).

Ejemplos biológicos

Los compuestos de fórmula (I) se caracterizaron por su actividad enzimática contra las isoformas de PI3K. Las actividades se midieron usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal (TR-FRET). EL TR-FRET monitorizó la formación de la molécula de trifosfato de 3,4,5-inositol que competía con PIP3 marcada con fluorescencia por unirse a la proteína del dominio de homología de pleckstrina GRP-1. Un aumento en el producto fosfatidilinositido 3-fosfato dio como resultado una disminución en la señal TR-FRET ya que el fluoróforo marcado se desplazó del sitio de unión a la proteína GRP-1.

Las isoformas de PI3K de Clase I se expresaron y purificaron como proteínas recombinantes heterodiméricas. Todos los reactivos y tampones de ensayo para el ensayo TR-FRET se adquirieron de Millipore. Las isoformas de PI3K se analizaron en condiciones de tasa inicial en presencia de Hepes 25 mM (pH 7,4) y ATP 2x Km (75-500 μM), 2 μM PIP2, glicerol al 5%, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, 005% de (v/v) Chaps, ditiotretol 1 mM y 1% (v/v) de DMSO en las siguientes concentraciones para cada isoforma: PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kδ entre 25 y 50 pM, y PI3Kγ a 2 nM. Los compuestos de la Tabla 1 y el Compuesto X ((S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo) se añadieron a la solución de ensayo y se incubaron durante 30 minutos a 25° C. Las reacciones se terminaron con una concentración final de EDTA 10 mM, PIP3 marcado 10 nM y proteína detectora GRP-1 marcada con europio 35 nM antes de leer TR-FRET en un lector de placas Envision (Ex.: 340 nm; Em: 615/665 nm; 100 μs de retardo y 500 μs de ventana de lectura).

Los resultados se normalizaron en base a controles positivos (wortmanina 1 μM) y negativos (DMSO), y los valores de IC₅₀ para PI3K α, β, δ, y γ se calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de cuatro parámetros. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro de 3 veces la media informada.

La Tabla 2 resume los resultados de los valores de IC₅₀ (nM) para las isoformas β, δ y γ de PI3K. Los resultados indican que ciertos compuestos de fórmula (I) inhiben tanto PI3Kδ como PI3Kβ. Además, el Compuesto X mostró una IC₅₀ de PI3Kδ de 0,2 nM, IC₅₀ de PI3Kβ de 11 nM, y una IC₅₀ de PI3Kγ de 7 nM. La proporción de PI3Kγ/PI3Kβ para el Compuesto X es de 0,6. Los resultados indican que ciertos compuestos tienen una mayor selectividad para PI3Kβ sobre PI3Kγ en comparación con el compuesto X. Los compuestos de la Tabla 1a se analizaron usando el mismo ensayo y los resultados se resumen en la Tabla 2a.

Tabla 2. Los valores de IC₅₀ (nM) para las isoformas β , δ , y γ de PI3K (aquellos ejemplos no abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

	Compuesto	IC ₅₀ (β)	IC ₅₀ (δ)	IC ₅₀ (γ)
5	1	30	21	1740
	2	950	260	>10000
	3	8	12	580
10	4	290	82	>10000
	5	190	19	>10000
	6	460	68	>10000
15	7	2	0.8	860
	8	62	2	>10000
	9	9	2	>10000
20	10	22	4	>10000
	11	4	4	>10000
	12	660	56	>10000
25	13	180	33	>10000
	14	0.4	0.3	480
	15	2	0.6	650
30	16	2	6	2600
	17	3	4	2800
	18	63	9	>10000
35	19	3	1	1200
	20	40	20	>10000
	21	2	0.7	890
40	22	15	5	>10000
	23	3	5	>10000
	24	2	3	>10000
	25	100	25	>10000
45	26	2	2	>10000
	27	5600	830	>10000
	28	170	22	6400
50	29	91	31	3100
	30	350	140	>10000
	31	78	19	>10000
55	32	32	150	>10000
	33	4	14	7400
	34	83	10	>10000
60	35	570	93	>10000
	36	6	56	5700
	37	39	3	>10000

(continuación)

	Compuesto	IC ₅₀ (β)	IC ₅₀ (δ)	IC ₅₀ (γ)
5	38	220	6	1500
	39	4	3	5400
	40	200	26	>10000
10	41	210	24	>10000
	42	45	8	>10000
	43	30	4	>10000
15	44	2	1	1800
	46	2	1	2600
	47	48	5	>10000
	48	3	1	3300
20	49	19	2	>10000
	50	15	2	>10000
	52	8	3	3100
25	53	27	6	>10000
	53	4	3	7000
	54	4	2	1900
30	55	14	1	>10000
	56	21	230	>10000
	57	1	1	710
35	58	10	2	>10000
	59	73	280	>10000
	60	130	5	>10000
40	61	150	0.9	400
	62	820	9	8400
	63	5	2	>10000
45	64	94	9	>10000
	65	42	8	>10000
	66	370	13	>10000
50	67	22	2	>10000
	68	1	3	2100
	69	3	1	7400
55	70	14	3	>10000
	71	3	2	3200
	72	28	11	>10000
60	73	19	8	>10000
	74	570	32	>10000
	75	37	15	>10000
65	76	25	2	>10000

(continuación)

	Compuesto	IC ₅₀ (β)	IC ₅₀ (δ)	IC ₅₀ (γ)
5	77	1	1	2900
	78	18	2	>10000
	79	78	7	>10000
10	80	25	4	>10000
	81	520	35	>10000
	82	480	22	>10000
	83	270	8	>10000
15	84	32	2	>10000
	85	160	7	>10000
	86	83	3	>10000
20	87	10000	57	>10000
	88	120	54	5800
	89	4500	50	>10000
25	90	52	23	2000
	91	59	22	930
	92	41	27	1400
30	93	48	18	1300
	94	56	32	2900
	95	96	38	2000
35	96	10	15	1000
	97	93	15	460
	98	4	5	1200
40	99	720	14	1600
	100	970	15	1300
	101	44	21	4200
45	102	57	2	>10000
	103	2200	10	>10000
	104	10000	260	>10000
50	105	1900	9	>10000
	106	260	11	710
	107	520	16	630
55	108	6100	170	>10000
	109	290	14	660
	110	1400	41	2800
60	111	530	24	730
	112	7800	280	>10000
	113	600	42	1300
65	114	300	26	560

(continuación)

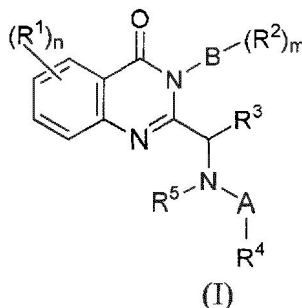
Compuesto	IC ₅₀ (β)	IC ₅₀ (δ)	IC ₅₀ (γ)
115	1800	37	5300
116	13	15	470
117	570	220	>10000
118	14	17	650
119	360	14	2900
120	1200	14	>10000

Tabla 2. Los valores de IC₅₀ (nM) para las isoformas β, δ, y γ de PI3K (aquellos ejemplos no abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente para propósitos comparativos)

Compuesto	IC ₅₀ (β)	IC ₅₀ (δ)	IC ₅₀ (γ)
121	134	2	190
122	1800	19	2200
124	1300	390	>10000
125	5	6	350
126	5	4	4900
127	28	13	>10000
128	10	14	>10000
129	120	4	5000
130	62	1	>10000
131	450	6	>10000
132	1000	250	>10000
133	900	75	>10000
134	2200	35	>10000
135	4700	70	>10000
136	192	2	259
137	47	5	229
138	58	1	524

REIVINDICACIONES

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



en donde

n es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1 o 2;

A es un enlace sencillo o C(O);

B es heterocicloalquilo de tres a diez miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N y O, en donde el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

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

cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y -NH₂;

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

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un grupo aromático y por lo menos dos heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₄, y -NH₂; y

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

en donde los términos "alquilo opcionalmente sustituido", "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido", "haloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "alcoxi opcionalmente sustituido", "sulfonilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido", significan que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el grupo designado pueden o no ser reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

o

b) n es 1 o 2;

m es 0, 1, o 2;

A es un doble enlace o C(O);

B es un heterocicloalquilo de cuatro a ocho miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N y O, en donde el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₈, en donde cada una de las fracciones de alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituida con arilo C₆₋₁₀ o alcoxi C₁₋₆, en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, y cicloalquilo C₃₋₈, en donde el heterocicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

cada R² se selecciona independientemente de halo, -NH₂, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

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

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un grupo aromático y por lo menos dos

átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, y alquínilo C₂₋₄; y R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo, en donde R³, R⁵ y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un grupo heterocíclico de cinco miembros;

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

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

(i) cada R¹ se selecciona de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo y propilo; y/o

(ii) cada R² se selecciona de fluoro, cloro, bromo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, fluoropropilo, preferiblemente cada R² se selecciona de -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, trifluoropropilo, difluoropropilo, fluoropropilo; y/o

(iii) R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo y ciclobutilo; y/o

R⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo: o

R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo; y/o

(iv) R⁴ es un heteroarilo que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, -NH₂ y alquilo C₁₋₄,

preferiblemente R⁴ es un pirimidinilo o pirazinilo, en donde la fracción de pirimidinilo o pirazinilo está opcionalmente sustituida con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, fluoro, ciano, metilo, etilo, propilo, y -NH₂, o

R⁴ se selecciona de purinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, e imidazotriazinilo; en donde cada fracción está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, y -NH₂; y/o

(v) B es azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo o piperazinilo; cada uno de las fracciones de azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo, y piperazinilo está opcionalmente sustituida con uno o dos miembros seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido,

preferiblemente B es azepanilo, diazepanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo o piperazinilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

2,4-diamino-6-(((S)-1-(3-((S)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2,4-diamino-6-(((S)-1-(3-((R)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-amino-4-(((S)-1-(3-((S)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;

2-amino-4-(((S)-1-(3-((R)-azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;

3-((S)-azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-((R)-azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(azepan-4-il)-5-cloro-2-((S)-1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona; y

4-amino-6-(((1S)-1-(3-(azepan-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-5-cloro-3-(1,4-diazepan-1-il)-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona; y

(S)-4-amino-6-(((1S)-1-(5-cloro-3-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((S)-pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((R)-pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2,4-diamino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-(((1S)-1-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo; y

2-((S)-1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-5-cloro-3-(1-etilpirrolidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona;

2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((S)-tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo; y

2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((R)-tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-

- carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-3-(piperidin-4-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 10 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-metil-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 15 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-4-cloro-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 30 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 35 2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((R)-piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 2,4-diamino-6-(((S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-((S)-piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 4-amino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo; y
 (S)-4-amino-6-((1-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 45 (S)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 50 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-3-amino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazina-2-carboxamida;
 55 (S)-5-cloro-2-(1-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-((5-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
 (S)-2-(1-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 (S)-5,8-difluoro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-5,8-difluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)propil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 65 (S)-5-cloro-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

- (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2-amino-4-(((5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
- 5 (S)-5-cloro-2-(ciclopropil(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)metil)-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 10 (S)-5,8-dicloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-5-cloro-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-5-cloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-5,8-dicloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-3-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazina-2-carboxamida;
- 20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-3-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)-5,6-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- (S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 25 (S)-2-(1-((5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-5-cloro-2-(1-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- 30 (S)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 35 (S)-4-amino-6-((1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-5-cloro-2-(ciclopropil(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)metil)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 40 (S)-5-cloro-3-(piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)propil)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-4-amino-6-(((5-cloro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 45 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2,4-diamino-6-((ciclopropil(5,8-difluoro-4-oxo-3-(piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 50 (S)-5-cloro-2-(1-(imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)pirrolidin-2-il)-3-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 55 (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-3-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (S)-2,4-diamino-6-(((3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 65 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-

carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-(2-(tert-butoxi)etil)piperazin-1-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-neopentilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-amino-4-cloro-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(4-(2,2-diiluroetil)piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-amino-4-cloro-6-((1-(5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-amino-4-((1-(5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-5-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-amino-4-((1-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo; y

(R)-2,4-diamino-6-(2-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(azetidin-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo; 2,4-diamino-6-(((1S)-1-(5-cloro-3-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2,4-diamino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-(((1S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)-3-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona; y

(S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

una sal farmacéuticamente aceptable o atropisómero del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un atropisómero.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un humano con necesidad de ello, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer, enfermedades malignas hematológicas, leucemias, linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas, tumor sólido, inflamación, fibrosis, trastornos autoinmunes, afecciones alérgicas, hipersensibilidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes.

7. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad o afección es artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad

- 5 inflamatoria intestinal, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante diabetes, rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales, cáncer de huesos, o sarcoma de tejidos blandos.
- 10 **8.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de mama.
- 15 **9.** Un método ex-vivo para inhibir la actividad de un polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa poniendo en contacto el polipéptido con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos.
- 20 **10.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos para su uso en un método para inhibir reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o una proliferación de células cancerosas.
- 25 **11.** Un kit que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos y una etiqueta y/o instrucciones de uso.
- 12.** Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diaestereómero, atropisómero o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en terapia.