

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144136- -00000-0000

Fecha: 2013-06-17 15:26:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 189 210

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

## PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE No \_\_\_\_\_

TITULO QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS

CLASIFICACION INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO: DARMSTADT, ALEMANIA

APODERADO LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

BOGOTA D.C. \_\_\_\_\_



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144136- -00000-0000

Fecha: 2013-06-17 15:26:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Follos: 189 210

dicación

DIRECCIÓN DE N...ACIONES  
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

|                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| 1                                                                                    | (12) TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de invención | <input type="checkbox"/>                | Patente de Modelo de Utilidad |
|                                                                                      |                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | Capítulo I           | <input type="checkbox"/>                | Capítulo II                   |
| 2                                                                                    | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                             |                                     |                      |                                         |                               |
| Solicitud Internacional No.                                                          |                                                                                                                                                    | PCT/EP2011/005691                   |                      | Fecha                                   | 11.11.2011                    |
| Publicación Internacional No.                                                        |                                                                                                                                                    | WO 2012/069146 A1                   |                      | Fecha                                   | 31.05.2012                    |
| 3                                                                                    | (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
| QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS                                                     |                                                                                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
| 4                                                                                    | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP                                                                                                               |                                     |                      |                                         |                               |
|                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
| 5                                                                                    | (71) SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                     |                      |                                         |                               |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                             |                                                                                                                                                    | NOMBRE                              |                      | IDENTIFICACIÓN TIPO                     |                               |
| 1. MERCK PATENT GMBH                                                                 |                                                                                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
| 6                                                                                    | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                              |                                     |                      |                                         |                               |
| DIRECCIÓN                                                                            |                                                                                                                                                    | Frankfurter Strasse 250, 64293      |                      | No. TELÉFONO                            | 313 7800                      |
| CIUDAD                                                                               |                                                                                                                                                    | Darmstadt                           |                      | E-MAIL                                  | infopi@cardenasycardenas.com  |
| DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                  |                                                                                                                                                    | Hesse                               |                      | NACIONALIDAD O                          |                               |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                                                   |                                                                                                                                                    | Alemania                            |                      | LUGAR DE CONSTITUCIÓN                   | Alemania                      |
| 7                                                                                    | (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria                                                              |                                     |                      |                                         |                               |
| APELLIDOS                                                                            |                                                                                                                                                    | NOMBRES                             |                      | NACIONALIDAD                            |                               |
| 1.HUCK                                                                               |                                                                                                                                                    | Bayard, R.                          |                      | Estadounidense                          |                               |
| 2.JONES                                                                              |                                                                                                                                                    | Reinaldo                            |                      | Estadounidense                          |                               |
| 3.XIAO                                                                               |                                                                                                                                                    | Yufang                              |                      | Estadounidense                          |                               |
| 4.NEAGU                                                                              |                                                                                                                                                    | Constantin                          |                      | Rumano                                  |                               |
| 5.BANKSTON                                                                           |                                                                                                                                                    | Donald                              |                      | Británica                               |                               |
| 6.GOUTOPOULOS                                                                        |                                                                                                                                                    | Andreas                             |                      | Griego                                  |                               |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: general@cardenasycardenas.com                       |                                                                                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
| 8                                                                                    | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                                |                                     |                      |                                         |                               |
| PAÍS RESIDENCIA                                                                      |                                                                                                                                                    | DEPARTAMENTO/ESTADO                 |                      | CIUDAD DIRECCIÓN                        |                               |
| 1.Estados Unidos de América                                                          |                                                                                                                                                    | Massachusetts                       |                      | Sudbury 50 Woodmere Drive, 01776        |                               |
| 2.Estados Unidos De América                                                          |                                                                                                                                                    | Massachusetts                       |                      | Lowell 31 Highland Ave., 01851          |                               |
| 3.Estados Unidos De América                                                          |                                                                                                                                                    | Massachusetts                       |                      | Lexington 11 Ames Avenue, 02421         |                               |
| 4.Estados Unidos De América                                                          |                                                                                                                                                    | Massachusetts                       |                      | Belmont 15 Marlboro Street Apt#3, 02478 |                               |
| 5.Estados Unidos De América                                                          |                                                                                                                                                    | Massachusetts                       |                      | Pembroke 95 Phillips Rd, 02359          |                               |
| 6. Estados Unidos De América                                                         |                                                                                                                                                    | Massachusetts                       |                      | Boston 73 Worcester St., Apt 5, 02118   |                               |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                    |                                                                                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
| Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación. |                                                                                                                                                    |                                     |                      |                                         |                               |
| 9                                                                                    | (74)                                                                                                                                               | REPRESENTANTE                       |                      | <input checked="" type="checkbox"/>     | APODERADO                     |
| APELLIDOS                                                                            |                                                                                                                                                    | NOMBRES                             |                      | IDENTIFICACIÓN                          |                               |
| ADARVE GOMEZ                                                                         |                                                                                                                                                    | LUZ HELENA                          |                      | C.C. 41575435 T.P. 14.884               |                               |
| DIRECCIÓN                                                                            |                                                                                                                                                    | Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9   |                      | No. TELÉFONO                            | 313 7800                      |
| CIUDAD                                                                               |                                                                                                                                                    | Bogotá                              |                      | E-MAIL                                  | general@cardenasycardenas.com |
| PAÍS                                                                                 |                                                                                                                                                    | Colombia                            |                      | No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA          |                               |

2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (30)                                                                                                               | DECLARACIONES DE PRIORIDAD                                                             |                                                                                                              | X                            | SI                                               |                                                                                                                               | NO |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    | (33) PAÍS DE ORIGEN                                                                    | CÓDIGO PAÍS                                                                                                  | (31) NÚMERO                  |                                                  | (32) FECHA (AAAA/MM/DD)                                                                                                       |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    | 1. Estados Unidos de América                                                           | US                                                                                                           | 61/417,131                   |                                                  | 24.11.2010                                                                                                                    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    | 2.                                                                                     |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    | 3.                                                                                     |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS                                                           |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>                                                                                                                                                                |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES                                                               |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>                                                                                                                                                             |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | REDUCCIÓN DE TASAS                                                                                                 |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.                                                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| Micro, pequeñas y medianas empresas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                    | Universidades públicas o privadas                                                      |                                                                                                              | Entidades sin ánimo de lucro |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. | <input type="checkbox"/>                                                               | Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias. | <input type="checkbox"/>     | Copia de registro vigente en Cámara de comercio. |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.                                  |                                                                                        |                                                                                                              | <input type="checkbox"/>     | Hoja de información complementaria.              |                                                                                                                               |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              | <input type="checkbox"/>     | Otros, especificar                               |                                                                                                                               |    |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA                                                                              |                                                                                        |                                                                                                              | SI                           | X                                                | NO                                                                                                                            |    |
| Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet. |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO                                                                             |                                                                                        | N° 13-0037758                                                                                                |                              | Fecha 23.04.2013                                 |                                                                                                                               |    |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL                                                     |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| <div>LUZ HELENA ADARVE GOMEZ</div> <div>Apoderada </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD                                                          |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| Documentación Técnica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              | Documentación Jurídica       |                                                  |                                                                                                                               |    |
| Solicitud Internacional en castellano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              |                              |                                                  |                                                                                                                               |    |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                | Descripción                                                                            | N° de folios: 71                                                                                             | 9.                           | <input checked="" type="checkbox"/>              | Poderes, si fuera el caso.                                                                                                    |    |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                | Reivindicaciones.....                                                                  | N° Reivindicaciones 15                                                                                       | 10.                          | <input checked="" type="checkbox"/>              | Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante                                         |    |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                | Dibujos y/o figuras                                                                    | N° folios: 1                                                                                                 | 11.                          |                                                  | Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. |    |
| 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                | Resumen.                                                                               |                                                                                                              | 12.                          |                                                  | Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.       |    |
| 5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    | Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso                         |                                                                                                              | 13.                          | <input checked="" type="checkbox"/>              | Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.                       |    |
| 6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    | Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso |                                                                                                              | 14.                          | <input checked="" type="checkbox"/>              | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.                                                               |    |
| 7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                | Arte final 12 x 12.                                                                    |                                                                                                              | 15.                          |                                                  | Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.                                                                          |    |
| 8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    | Anexo formato digital.                                                                 |                                                                                                              | 16.                          |                                                  | Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.                                       |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                                                              | 17.                          | <input checked="" type="checkbox"/>              | Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.                                                                        |    |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0037758

Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 10:54:24

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 560940402 | 23/04/2013 | 6.465.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 500.000.00   | 500.000.00   |
|       |                         |                                            |              | \$500.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144136- -00000-0000

Fecha: 2013-06-17 15:26:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169 210

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 23 de 2013 - 10:54:26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                                                                      |                       |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0057043</b>                  |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Junio 12 de 2013 - 10:51:36 |

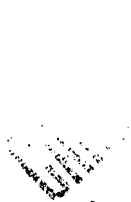
|                                                    |                 |           |           |            |                |  |
|----------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------------|--|
| RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA |                 |           |           |            | NI 830.083.491 |  |
| *** Soporte del Pago ***                           |                 |           |           |            |                |  |
| TIPO PAGO                                          | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO       |  |
| CONSIGNACION                                       | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 189797204 | 12/06/2013 | 13.225.000.00  |  |

|                           |             |                                                                 |              |              |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| *** Conceptos Pagados *** |             |                                                                 |              |              |
| CANT.                     | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                        | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
| 5 50005-01-01             | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 30.000.00    | 150.000.00   |
|                           |             |                                                                 |              | \$150.000.00 |
| =====                     |             |                                                                 |              |              |

SON: \*\*CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_  
\_\*\*\*\*\*\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 13-144136- -00000-0000**  
Fecha: 2013-06-17 15:26:47    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION    Folios: 189 210

|                          |                                                          |                   |                  |                                                                                                      |  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| (21) N° de solicitud:    |                                                          |                   |                  | (51) Int Cl:                                                                                         |  |
| (22) Fecha de solicitud: |                                                          |                   |                  | (71) Solicitante(s) <b>MERCK PATENT GMBH</b>                                                         |  |
| (30) Prioridad           | (31) <b>No. Prioridad</b>                                | (32) <b>Fecha</b> | (33) <b>País</b> | (72) Inventor(es)                                                                                    |  |
|                          | <b>61/417,131</b>                                        | <b>24.11.2010</b> | <b>US</b>        | Bayard, R. Huck; Reinaldo Jones; Yufang Xiao; Constantin Neagu; Donald Bankston; Andreas Goutopoulos |  |
|                          |                                                          |                   |                  | (74) Apoderado: <b>LUZ HELENA ADARVE GOMEZ</b>                                                       |  |
| (85)                     | Fecha limite inicio fase nacional: <b>24.06.2013</b>     |                   |                  | (87) Publicación internacional                                                                       |  |
| (86)                     | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT    |                   |                  | Fecha <b>31.05.2012</b>                                                                              |  |
|                          | Fecha de presentación de la solicitud: <b>11.11.2011</b> |                   |                  | N° publicación: <b>WO 2012/069146 A1</b>                                                             |  |
|                          | No. de solicitud <b>PCT/EP2011/005691</b>                |                   |                  |                                                                                                      |  |

(54) Titulo: **QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS**

Resumen:

La invención proporciona nuevos compuestos de quinazolincarboxamida azetidina de acuerdo con la fórmula (1) y su uso para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH

(72) Inventor(es) Bayard, R. Huck; Reinaldo Jones; Yufang Xiao; Constantin Neagu; Donald Bankston; Andreas Goutopoulos

(74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

|                |                    |            |           |
|----------------|--------------------|------------|-----------|
| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | 32) Fecha  | (33) País |
|                | 61/417,131         | 24.11.2010 | US        |

(85) Fecha inicio fase nacional: 24.06.2013

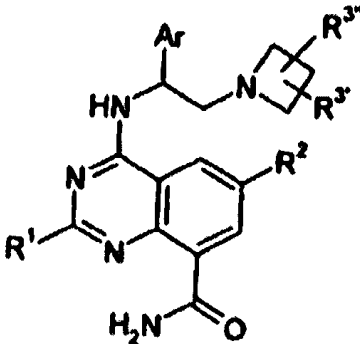
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 11.11.2011

No. de solicitud PCT/EP2011/005691

(54) Título QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS

|                                                                                                                           |                    |                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                                     |                    | (22) Fecha de solicitud:          |           |
| (51) Clasificación Internacional :                                                                                        |                    |                                   |           |
| (71)Solicitante(s)      MERCK PATENT GMBH                                                                                 |                    |                                   |           |
| (72) Inventor(es)    Bayard, R. Huck; Reinaldo Jones; Yufang Xiao; Constantin Neagu; Donald Bankston; Andreas Goutopoulos |                    |                                   |           |
| (74) Apoderado:    LUZ HELENA ADARVE GOMEZ                                                                                |                    |                                   |           |
| (30) Prioridad                                                                                                            | (31) No. Prioridad | 32) Fecha                         | (33) País |
|                                                                                                                           | 61/417,131         | 24.11.2010                        | US        |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 24.06.2013                                                                        |                    | (87) Publicación internacional:   |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                   |                    | Fecha: 31.05.2012                 |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 11.11.2011                                                                         |                    | No. Publicación WO 2012/069146 A1 |           |
| No. de solicitud                                                                                                          |                    | PCT/EP2011/005691                 |           |
| (54) Titulo:      QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS                                                                        |                    |                                   |           |



(57) Resumen:

La invención proporciona nuevos compuestos de quinazolinocarboxamida azetidina de acuerdo con la fórmula (1) y su uso para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

12729 T  
8  
00562

- Colombia -

POWER OF ATTORNEY

In the city of Darmstadt, on the 7 day of the month of April, of the year two thousand and eight (2.008), before me, Alexander Pfeiffer Notary Public, appeared Dr. Hartmann and Dr. Horstmann age, and domiciled at Darmstadt, Germany, and stated:

First: That he/she acts in his/ her capacity of Prokurist of Merck Patent GmbH, a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Germany, and domiciled at Darmstadt, Germany, as evidenced in the By-laws and Articles of Incorporation, documents which I have examined.

Second: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to **Dario Cárdenas Navas** and/or **Eduardo Cárdenas Caballero**, and/or **Bernardo P. Cárdenas Martínez** and/or **James Valdírí Reyes** and/or **Luz Helena Adarve Gómez**, and/or **Juanita Acosta Gómez** and/or **Ana María Ruiz Rueda**, registered lawyers of the firm **Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Lawyers**, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patents, as well as proceedings of assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem appropriate for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, including resort to litigation; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby ratified and confirmed, any such act said attorney lawfully do for its benefit, as my own act granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

Third: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extra judicial attorneys.

Signed At \_\_\_\_\_

On \_\_\_\_\_

Merck Patent GmbH

ppa.

ppa.



Dr. Hartmann



Dr. Horstmann

By \_\_\_\_\_

Notary Public

**NOTARIAL CERTIFICATION**

The undersigned Notary Public certifies that Mr. \_\_\_\_\_ appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is \_\_\_\_\_ of \_\_\_\_\_, and is consequently authorized to grant such document; that such company is organized under the laws of \_\_\_\_\_, and is domiciled at \_\_\_\_\_; and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company. Furthermore, that such company performs its corporate purpose in accordance with the laws of its incorporation and domicile.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of \_\_\_\_\_ all of which I hereby attest.

Notary Public (signature)  
Issued and signed at  
Dated

**(LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED)**

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA

1. Que el Señor \_\_\_\_\_ quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada las funciones de \_\_\_\_\_ y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas que demuestran que la Compañía \_\_\_\_\_ domiciliada en \_\_\_\_\_ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes del respectivo país.
3. Que el Señor \_\_\_\_\_, quien firmó el Poder que precede en su carácter de \_\_\_\_\_, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el poder.

\_\_\_\_\_  
CONSUL

Roll of Deeds No. 403 for 2008

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today  
at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) **Mr. Dr. Arno Hartmann**  
born on 29 October 1960  
and
- 2) **Mr. Dr. Stefan Horstmann**  
born on 09 September 1967

business address:

Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany

- who are personally known to me -.

Based on today's inspection of the commercial register of the local court  
(Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547– of

**Merck Patent GmbH in Darmstadt**

I hereby certify that **Mr. Dr. Arno Hartmann** and **Mr. Dr. Stefan Horstmann** -both as Prokurist (holder of a special statutory power of representation)- acting jointly has the power and authority to represent and bind Merck Patent GmbH.

The Notary asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, this 07 April 2008



  
- Alexander Pfeiffer -  
Notary

**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland  
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Alexander Pfeiffer in Darmstadt**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des **Notars**

**Alexander Pfeiffer in Darmstadt**  
Bestätigt **8. April 2008**

5. in Darmstadt 6. am

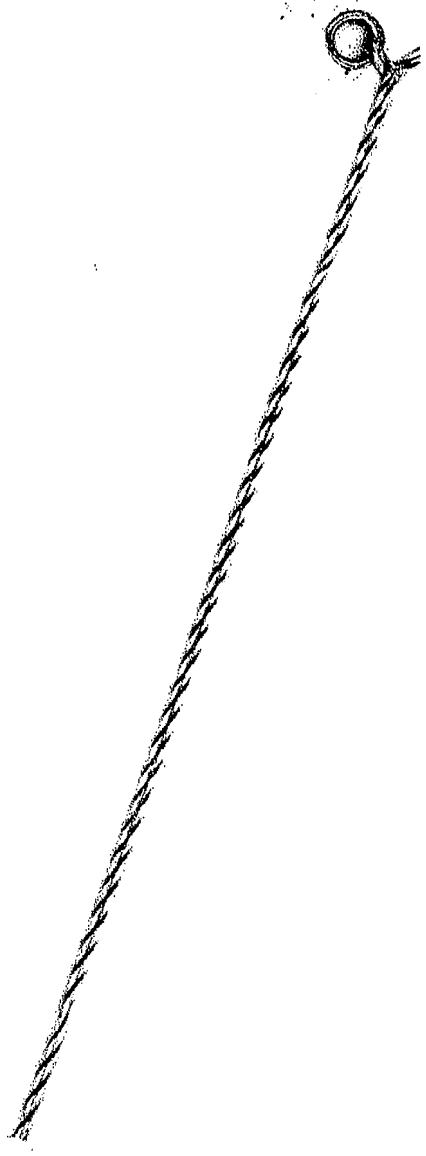
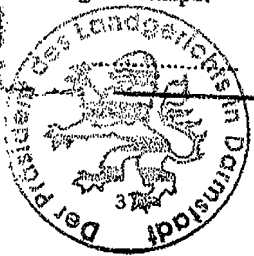
7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter: 910 E 2/1 - **735/08**

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift  
**im Auftrag**

**Wellenreuther**  
Vorsitzender Richter



19  
Martha S. Sarmiento S.

Martha S. Sarmiento S.  
Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

TRADUCCIÓN OFICIAL DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS: PODER DE ABOGADO otorgado por la Compañía Merck Patent GmbH, a la Firma de Abogados Cárdenas y Cárdenas de Bogotá - Colombia, firmado el 7 de abril de 2008, por los doctores Hartmann y Horstmann, Abogados Apoderados de dicha compañía. CERTIFICACIÓN NOTARIAL sin diligenciar. CERTIFICACIÓN NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DE FIRMAS con registro No. 403/2008, con fecha del 7 de abril de 2008, firmada por Alexander Pfeiffer - Notario en Darmstadt, Alemania.

Estos documentos vienen acompañados por el CERTIFICADO DEL CONSULADO COLOMBIANO sin tramitar. Y se encuentra legalizado con la APOSTILLA DE LA CONVENCIÓN DE LA HAYA No. 735/08, en idioma alemán, con fecha del 8 de abril de 2008, firmada por Wellenreuther Vorsitzender Richter.

Traducción realizada por Martha Sofía Sarmiento Solano, Traductora e Intérprete Oficial Español - Inglés - Español, nombrada para el cargo mediante Resolución del Ministerio de Justicia, N° 835, del 3 de mayo de 1988.

COLOMBIA -

## PODER DE ABOGADO

En la ciudad de Darmstadt, a los 7 días del mes de abril del año dos mil ocho (2008) ante mí, Alexander Pfeiffer, Notario Público, comparecieron el Doctor Hartmann y el Doctor Horstmann, de \_\_\_\_ años de edad, y domiciliados en Darmstadt, Germany/Alemania, quienes declararon lo siguiente:

**PRIMERO:** Que ellos actúan en calidad de Abogados Apoderados (Prokurist) de Merck Patent GmbH, una Compañía legalmente constituida que opera según las leyes de Alemania y cuyo domicilio es Darmstadt, Alemania de acuerdo con lo que se evidencia en los Estatutos y reglamentos de la compañía.

**SEGUNDO:** Que haciendo uso de las facultades del cargo arriba mencionado, ellos otorgan Poder de Abogado, especial, amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS NAVAS, y/o a EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o a BERNARDO P. CÁRDENAS MARTÍNEZ, y/o a JAMES VALDIRI REYES, y/o a LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ, y/o a JUANITA ACOSTA GÓMEZ, y/o a ANA MARÍA RUIZ RUEDA, abogados registrados quienes trabajan para la Firma Cárdenas & Cárdenas- Abogados Propiedad Intelectual, con sede en la

*Martha S. Samiento S.*  
*Martha S. Samiento S.*

Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, en Bogotá, D.C., Colombia, para que gestionen en Colombia ante las Oficinas y Autoridades correspondientes la obtención de patentes, procesamiento de cesiones o traspasos, cambios de nombre o domicilio del titular, cancelación de acciones, renunciaciones y licencias de las mismas, propósitos para los cuales se les otorga poder para que lleven a cabo ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los propósitos indicados, como radicar solicitudes, hacer declaraciones, reclamaciones, formular descripciones, realizar enmiendas o modificaciones, interponer recursos de oposición y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualquier otro pago establecido por ley; recibir todos los documentos y dineros y emitir el descargo correspondiente; cumplir con cualquier otro requerimiento y tomar, en general, todas las medidas que consideren apropiadas y oportunas para defender y proteger las Marcas Registradas de la Compañía en el evento de infracciones, oposiciones, reclamaciones, para cancelación o anulación, imposición de sanciones, presentar antecedentes ante las Cortes y Tribunales. Además, quedan facultados para comparecer como demandantes o demandados ante jueces competentes, también se les da poder para negociar, solicitar arbitraje, ceder, recibir, dimitir, rescindir o desistir, apelar, ratificar y todos los poderes legales adicionales que sean necesarios. También se declara que a partir de ahora todas las acciones que realicen dichos abogados respaldando este Poder de representación son buenas y válidas. Adicionalmente se les otorgan facultades para sustituir este Poder y si es necesario revocar dichas sustituciones.

**TERCERO:** Con el propósito de cumplir con los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, dichos abogados quedan facultados para recibir notificaciones judiciales y designar abogados judicial y extrajudicialmente.

*Martha S. Samiento S.*  
*Martha S. Samiento S.*

Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

FIRMADO EN: \_\_\_\_\_

EL: \_\_\_\_\_

Merck Patent GmbH

ppa.

(Firma Autógrafa)  
Dr. Hartmann

ppa.

(Firma Autógrafa)  
Dr. Horstmann

Por: \_\_\_\_\_

Notario Público

*Martha S. Samiento S.*

*Martha S. Samiento S.*

Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El suscrito Notario Público certifica que el señor \_\_\_\_\_ compareció ante mí y firmó el documento anterior, que lo conozco personalmente y estoy seguro que él tiene la facultad legal para otorgarlo. Que él es \_\_\_\_\_ de la Compañía \_\_\_\_\_, y por consiguiente está autorizado para otorgar dicho documento. Que esta compañía está organizada bajo las leyes de \_\_\_\_\_, y cuya sede se encuentra ubicada en el \_\_\_\_\_. Además certifico que el acto a través del cual se expide y otorga este documento incluye los que constituyen el objeto corporativo de la mencionada Compañía. Como también certifico que dicha compañía desarrolla su propósito corporativo de acuerdo con las leyes de su incorporación y domicilio.

Tengo la certeza sobre la veracidad de todos estos hechos debido a que examiné los documentos respectivos que consisten en \_\_\_\_\_.

Doy testimonio de todo lo anterior.

Por: \_\_\_\_\_  
NOTARIO PÚBLICO (firma)

Expedido y firmado en

Fecha:

(Este documento se debe legalizar a través de Apostilla)

*Martha S. Samiento S.*  
**Martha S. Samiento S.**  
Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

Lista de Escrituras No. 403 para el año 2008

Por la presente certifico que las firmas del documento adjunto son verdaderas, y fueron suscritas hoy en mi presencia en Frankfurter Straße 250 en Darmstadt, por:

1) El señor **Dr. Arno Hartmann**

Nacido el 29 de octubre de 1960

Y

2) El señor **Dr. Stefan Horstmann**

Nacido el 9 de septiembre de 1967

Dirección comercial:

Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt/ Germany

- A quienes conozco personalmente -

Basado en la inspección que realicé hoy al Registro Comercial de la Corte Local (Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547 - de

**Merck Patent GmbH en Darmstadt**

Por la presente certifico que el señor. Dr. Arno Hartmann y el Señor. Dr. Stefan Horstmann - ambos como prokurist (poseedores de un Poder Estatutario Especial de Representación) - actuando en conjunto tienen el poder y autoridad para representar y vincular a Merck Patent GmbH

El notario preguntó a quienes comparecieron, si ellos o alguno de los miembros de su firma han actuado en relación con el asunto que es sujeto de este instrumento, excepto en materia notarial. Los comparecientes lo negaron.

Darmstadt, 7 de abril de 2008.

Firma y sello de:



Firma Autógrafa - Ilegible  
- Alexander Pfeiffer -  
Notario

---

**CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN N° 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.**

**Bogotá, 29 de abril de 2008.**

**Martha L. Sarmiento S.**

**Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 MInjusticia**

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt  
3. en su calidad de Notario  
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

**confirmado**

5. en Darmstadt  
6. el 8 de abril de 2008  
7. por el Presidente del Tribunal regional  
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 735 / 08  
9. Sello:

10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)

*Alvaro B. Trujillo*  
*Notario*  
*Receptor Oficial*  
*Receptor Oficial No. 83*

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

115316  
*msc faga d*  
ESTA FORMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPERA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

2000 MAY -8 P 12:13  
*and*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

|                                                 |                                                                                         |                               |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Handelsregister B des<br>Amtsgerichts Darmstadt | Abteilung B<br>Wiedergabe des aktuellen<br>Registerinhalts<br>Abruf vom 25.3.2008 16:07 | Nummer der Firma:<br>HRB 1547 |
| -Ausdruck-                                      | Seite 1 von 2                                                                           |                               |

1. Anzahl der bisherigen Eintragungen:

2

2. a) Firma:

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen:

Darmstadt

c) Gegenstand des Unternehmens:

Der Erwerb, die Verwaltung und die Verwertung gewerblicher Schutzrechte.

3. Grund- oder Stammkapital:

50.000,00 DEM

4. a) Allgemeine Vertretungsregelung:

Ist nur ein Geschäftsführer bestellt, so vertritt er die Gesellschaft allein. Sind mehrere Geschäftsführer bestellt, so wird die Gesellschaft durch zwei Geschäftsführer oder durch einen Geschäftsführer gemeinsam mit einem Prokuristen vertreten.

b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis:

Geschäftsführer: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, \*22.04.1953

5. Prokura:

Gesamtprokura gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen:  
 Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, \*29.10.1960  
 Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, \*09.09.1967  
 Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, \*06.03.1957

6. a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag:

Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Gesellschaftsvertrag vom 18.03.1970  
 Zuletzt geändert durch Beschluss vom 25.07.1985

b) Sonstige Rechtsverhältnisse:

Die Gesellschaft hat am 01.08.1992 mit Zustimmung der Gesellschafterversammlung vom 03.08.1992 mit der Merck Verwaltungsgesellschaft mit beschränkter Haftung in Darmstadt einen Ergebnisabführungsvertrag geschlossen.

7. a) Tag der letzten Eintragung:

|                                                 |                                                                                         |                                      |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Handelsregister B des<br>Amtsgerichts Darmstadt | Abteilung B<br>Wiedergabe des aktuellen<br>Registerinhalts<br>Abruf vom 25.3.2008 16:07 | Nummer der Firma:<br><b>HRB 1547</b> |
| <b>-Ausdruck-</b>                               | Seite 2 von 2                                                                           |                                      |

17.07.2006

Die Übereinstimmung des von mir,

**Notar Alexander Pfeiffer**

in Darmstadt,

gefertigten Ausdrucks aus dem elektronischen  
Handelsregister mit dem mir am Bildschirm an-  
gezeigten Inhalt wird hiermit beglaubigt.

Darmstadt, den 25.03.2008

  
Alexander Pfeiffer

- Notar -



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland  
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars  
Alexander Pfeiffer in Darmstadt
5. in Darmstadt 6. am 26. März 2008
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 6.16/08
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift



Im Auftrag  
Wellenreuther  
Vorsitzender Richter

Extracto autenticado 12729-P

|                                                             |                                                                                                       |                                                   |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Registro comercial B del<br>Tribunal municipal de Darmstadt | Sección B<br>Reproducción del contenido<br>actual del Registro<br>Petición del 25 de marzo de<br>2004 | Número de la Razón social:<br><br><b>HRB 1547</b> |
| - Extracto -                                                | Página 1 de 2                                                                                         |                                                   |

1. Número de las anotaciones hechas hasta ahora:

2

2. a) Razón social:

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Domicilio, agencia, sucursales

Darmstadt

c) Objeto de la empresa

La adquisición, administración y valuación de derechos protegidos.

3. Capital social:

50.000,00 marcos alemanes

4. a) Regulación general sobre representación:

Marga B. Fajardo V.  
Explicador Oficial Documentado  
Kosov Mint Justice No. 839/86

Si sólo se nombró a un gerente, éste representará la sociedad solo. Si se nombró a varios gerentes, entonces la sociedad será representada por un gerente junto con un apoderado.

**b) Junta directiva, Órgano de dirección, Directores gerentes, Socios responsables personales, Gerentes, Autorizados a representar y permisos especiales de representación:**

Gerente: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, nacido el 22 de abril de 1953

**5. Poder:**

Poder general junto con un gerente u otro apoderado:

Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, nacido el 29 de octubre de 1960

Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, nacido el 9 de septiembre de 1967

Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, nacido el 6 de marzo de 1957

**6. a) Forma jurídica, comienzo, estatutos o contrato de sociedad:**

Sociedad Limitada

Contrato de sociedad, del 18 de marzo de 1970

Modificado por última vez mediante acuerdo del 25 de julio de 1985

**b) Otras relaciones jurídicas:**

El 1 de agosto de 1992, con autorización de la Asamblea de Socios, del 3 de agosto de 1992, la Sociedad firmó con la firma Merck Verwaltungsgesellschaft

*Margot B. Fregante*  
Directora General  
Rechtliche Abteilung No. 87

mit beschränkter Haftung in Darmstadt un contrato de transferencia de beneficios.

**7. a) Fecha de la última anotación:**

17 de julio de 2006

Por este medio, se autentica la coincidencia del extracto preparado por mi, Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt, extraído del Registro comercial electrónico, con el contenido mostrado en la pantalla.

Darmstadt, 25 de marzo de 2008

Alexander Pfeiffer

Notario

(firma y sello)

Margarita B. Fajardo V.  
Notario  
República de Colombia  
Código Notarial 8399/01

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt  
3. en su calidad de Notario  
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt



confirmado

5. en Darmstadt  
6. el 26 de marzo de 2008  
7. por el Presidente del Tribunal regional  
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 616 / 08



9. Sello:

10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)

*Mano B. Pineda V.*  
*Apudactor Oficial Juramentado*  
Resol. Min. Justicia No. 839/86

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

115315

*Marco Fajardo*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DE DEFENSA  
LAS FUENTES INDEAGAS

2008 MAY -8 P 12:13

*MR*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

*The Commonwealth of Massachusetts*

William Francis Galvin  
Secretary of the Commonwealth

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

*This public document*

2. has been signed by: Heather L. Randhahn

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: Heather L. Randhahn  
*whose commission expires on: January 4, 2019*

**Certified**

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 15 March, 2013

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1657294

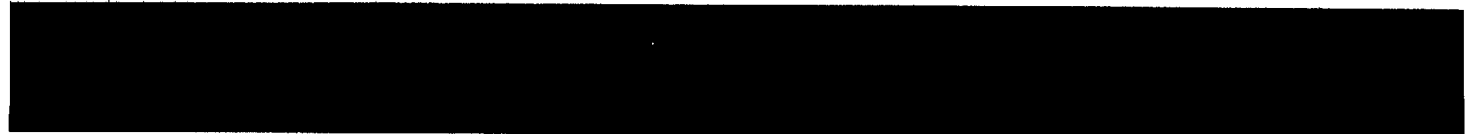
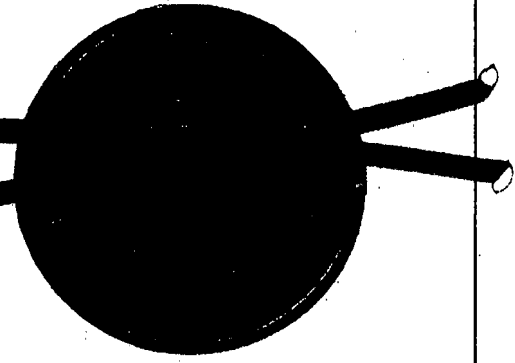
9. Seal/stamp:

*Great Seal of the Commonwealth*

10. Signature:

*William Francis Galvin*

William Francis Galvin  
Secretary of the Commonwealth



DECLARATION OF INVENTORSHIP  
WITH ASSIGNMENT

DECLARACION DE INVENTORES  
CON TRANSFERENCIA

We, the undersigned  
Bayard R. Huck  
Reinaldo Jones  
Yufang Xiao  
Constantin Neagu  
citizens of  
US/US/US/RO/US/GR

Nosotros,  
Donald Bankston  
Andreas Goutopoulos  
  
de nacionalidad

residing at  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt

domiciliados en

by these presents declare under oath to be the  
sole and true inventors of the invention titled:

por el presente documento declaramos bajo jura-  
mento ser los únicos y verdaderos inventores de la  
invención titulada:

QUINAZOLINE CARBOXAMIDE AZETIDINES

and to transfer in full property without reservation  
or limitation whatsoever all our rights on same to

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni  
limitación alguna todos nuestros derechos sobre la  
misma a

Merck Patent GmbH  
Darmstadt

residing at  
Darmstadt

domiciliada en

who may apply for and obtain its own name the  
registration of the corresponding patent in the  
Republic of Columbia, holding all the corres-  
ponding rights.

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el re-  
gistro de la patente correspondiente en la Repúbli-  
ca de Columbia ejerciendo todos los derechos  
que a ello corresponde.

Granted and signed at

Dado y firmado en

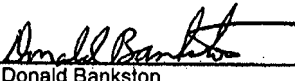
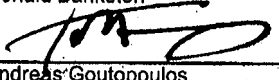
on

a los            días del mes de            de 20

INVENTORS:

INVENTORES:

 1-31-13  
Bayard R. Huck  
 Jan 29, 2013  
Reinaldo Jones  
 Jan. 28, 2013  
Yufang Xiao  
 Jan 28 / 2013  
Constantin Neagu

 28 January 2013  
Donald Bankston  
 Jan 28, 2013  
Andreas Goutopoulos



## MASSACHUSETTS ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

Gov. Exec. Ord. #455 (03-13), §5(d)

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex

SS.

On this the 31st day of January, 2013, before me,

Day Heather L. Randnahn

Name of Notary Public \_\_\_\_\_

the undersigned Notary Public,

personally appeared

Notary Public  
Bayard R. Huck

Name(s) of Signer(s)

proved to me through satisfactory evidence of identity, which was/were

EMD Serono Corporate Identification Card

Description of Evidence of Identity

to be the person(s) whose name(s) is/are signed on the preceding or attached document, and acknowledged to me that he/she/they signed it voluntarily for its stated purpose(s).

☐ as partner(s) for

Name of Participant: \_\_\_\_\_

**, a partnership**

□ as

Title of Office

fix

**, a corporation**

Name of Corporation

☐ as attorney in fact for

for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, the principal

as

Type of Capacity

fo

a/the

Name of Person/Entity

Type of Earth

Neather L. Kandham

Signature of Notary Public

Signature of Notary Public  
Heather L. Randkahn

Printed Name of Notary \_\_\_\_\_

My Commission Expires \_\_\_\_\_

January 4, 2017

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

**OPTIONAL**

*Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.*

**Description of Attached Document**

Title or Type of Document: \_\_\_\_\_

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: \_\_\_\_\_

Signer(s) Other Than Named Above: \_\_\_\_\_

Top of thumb here

**MASSACHUSETTS ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT**

Gov. Exec. Ord. #455 (03-13), §5(d)

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex } ss.

On this the 29th day of January, 2013, before me,

Heather L. Randhahn, the undersigned Notary Public,

personally appeared Reinaldo Jones,

proved to me through satisfactory evidence of identity, which was/were

EMD Serono Corporate Identification Card,

to be the person(s) whose name(s) is/are signed on the preceding or attached document, and acknowledged to me that he/she/they signed it voluntarily for its stated purpose(s).

☐ as partner(s) for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, a partnership.

☐ as \_\_\_\_\_ for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, a corporation.

☐ as attorney in fact for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, the principal.

☐ as \_\_\_\_\_ for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, a/the \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, Signature of Notary Public

\_\_\_\_\_, Printed Name of Notary

My Commission Expires January 4, 2019



**HEATHER L. RANDHAHN**  
Notary Public  
Commonwealth of Massachusetts  
My Commission Expires  
January 4, 2019

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

**OPTIONAL**

Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

**Description of Attached Document**

Title or Type of Document: Declaration of Inventorship with Assignment

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Bayard E. Huck, et al.



# MASSACHUSETTS ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

Gov. Exec. Ord. #455 (03-13), §5(d)

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex } ss.

On this the 28th day of January, 2013, before me,

Heather L. Randhahn, the undersigned Notary Public,

personally appeared Yufang Xiao,

proved to me through satisfactory evidence of identity, which was/were  
EMD Serono Inc. Corporate Identification Card

to be the person(s) whose name(s) is/are signed on the preceding or attached document,  
and acknowledged to me that he/she/they signed it voluntarily for its stated purpose(s).

☐ as partner(s) for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, a partnership.

☐ as \_\_\_\_\_ for

\_\_\_\_\_, a corporation.

☐ as attorney in fact for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, the principal.

☐ as \_\_\_\_\_ for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, a/the \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_



**HEATHER L. RANDHAHN**  
Notary Public  
Commonwealth of Massachusetts  
My Commission Expires  
January 4, 2019

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

My Commission Expires January 4, 2019

## OPTIONAL

Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

### Description of Attached Document

Title or Type of Document: CO Dec. of Inventorship  
with Assignment

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Huck, et al.

**MASSACHUSETTS ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT**

Gov. Exec. Ord. #455 (03-13), §5(d)

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex

ss.

On this the 24<sup>th</sup> day of January, 2013, before me,

Heather L. Randhahn

Name of Notary Public

the undersigned Notary Public,

personally appeared Constantin Neagu

Name(s) of Signer(s)

proved to me through satisfactory evidence of identity, which was/were

EMD Serono Corporate Identification Card

Description of Evidence of Identity

to be the person(s) whose name(s) is/are signed on the preceding or attached document and acknowledged to me that he/she/they signed it voluntarily for its stated purpose(s).

☐ as partner(s) for \_\_\_\_\_

Name of Partnership

\_\_\_\_\_, a partnership

☐ as \_\_\_\_\_

Title of Office

\_\_\_\_\_, a corporation

Name of Corporation

☐ as attorney in fact for \_\_\_\_\_

Name of Principal Signer

\_\_\_\_\_, the principal

☐ as \_\_\_\_\_ for \_\_\_\_\_

Type of Capacity

a/the \_\_\_\_\_

Name of Person/Entity

Type of Entity

Heather L. Randhahn

Signature of Notary Public

Heather L. Randhahn

Printed Name of Notary



**HEATHER L. RANDHAHN**

**Notary Public**

**Commonwealth of Massachusetts**

**My Commission Expires**

**January 4, 2019**

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

My Commission Expires January 4, 2019

**OPTIONAL**

Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

**Description of Attached Document**

Title or Type of Document: Declaration of Inventorship  
with Assignment

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Huck et. al.



MASSACHUSETTS ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT (05-13), \$5(d)

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex

ss.

On this the 28th day of January

Heather L. Randhahn

Name of Notary Public

personally appeared Donald Bankston

Name(s) of Signer

proved to me through satisfactory evidence of EMD Serono Corporate Identification

EMD Serono Corporate Identification

Description of Evidence of Identity

to be the person(s) whose name(s) is/are signed on the document,  
and acknowledged to me that he/she/they signed it for the purpose(s)

☐ as partner in a partnership

☐ as partner in a partnership.

☐ as agent for

☐ as agent for a corporation.

☐ as agent for

☐ as agent for the principal.

☐ as agent for

☐ as agent a/the

Heather L. Randhahn Type of Entity

Heather L. Randhahn Signature of Notary Public

Heather L. Randhahn Printed Name of Notary

January 4, 2019 My Commission Expires



HEATHER L. RANDHAHN  
Notary Public  
Commonwealth of Massachusetts  
My Commission Expires  
January 4, 2019

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

OPTIONAL

Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraud and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Declaration of Inventorship  
with Assignment

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Huck et al.

Right Thumbprint  
of Signer

Top of thumb here

**MASSACHUSETTS ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT**

Gov. Exec. Ord. #455 (03-13), §5(d)

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex } ss.

On this the 28th day of January, 2013, before me,

Heather L. Randhahn, the undersigned Notary Public,

personally appeared Andreas Goutopolous,  
Name(s) of Signer(s)

proved to me through satisfactory evidence of identity, which was/were

EMD Serono Corporate Identification Card,  
Description of Evidence of Identity

to be the person(s) whose name(s) is/are signed on the preceding or attached document,  
and acknowledged to me that he/she/they signed it voluntarily for its stated purpose(s.)

☐ as partner(s) for \_\_\_\_\_  
Name of Partnership

\_\_\_\_\_, a partnership.

☐ as \_\_\_\_\_ for  
Title of Office

\_\_\_\_\_, a corporation.  
Name of Corporation

☐ as attorney in fact for \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, the principal.  
Name of Principal Signer

☐ as \_\_\_\_\_ for \_\_\_\_\_  
Type of Capacity

\_\_\_\_\_, a/the \_\_\_\_\_  
Name of Person/Entity Type of Entity

Heather L. Randhahn  
Signature of Notary Public

Heather L. Randhahn  
Printed Name of Notary

 **HEATHER L. RANDHAHN**  
Notary Public  
Commonwealth of Massachusetts  
My Commission Expires  
January 4, 2019

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

My Commission Expires January 4, 2019

**OPTIONAL**

Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

**Description of Attached Document**

Title or Type of Document: CO Declaration of Inventorship  
with Assignment

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Huck, et al.

*La Comunidad de Massachusetts*  
**William Francis Galvin**  
**Secretario de la Comunidad**

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DE OCTUBRE 5, 1961)

- 1. *País:* Estados Unidos de América  
*Este documento público*
- 2. *ha sido firmado por:* Heather L. Randhahn
- 3. *Que actúa en calidad de:* Notario Público
- 4. *Lleva el sello/timbre de:* Heather L. Randhahn  
*cuya comisión expira el:* 4 de enero, 2019

Certifica

- 5. *En Boston, Massachussets*      6. *El 15 de marzo, 2013*
- 7. *Por. el Secretario de la Comunidad*
- 8. *No. 1657294*
- 9. *Sello/timbre*      *Gran Sello de la Comunidad*
- 10. *Firma*      *(Aparece sello)*  
  
*(aparece firma)*

**William Francis Galvin**  
**Secretario de la Comunidad**

DECLARACIÓN DE INVENTORES CON TRANSFERENCIA

Nosotros,  
Bayard R. Huck  
Reinaldo Jones  
Yugang Xiao  
Constantin Neagu  
De nacionalidad  
US/US/US/RO/US/GR  
domiciliados en  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
por el presente documento declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención titulada:  
QUINAZOLINA CARBOXAMIDA  
AZETIDINAS  
y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni limitación alguna todos nuestros derechos sobre la misma a  
Merck Patente GmbH  
Darmstadt

domiciliada en  
Darmstadt

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el registro de la patente correspondiente en la República de Columbia ejerciendo todos los derechos que a ello corresponde.

Dado y firmado en  
a  
INVENTORES:  
(aparece firma) 1-31-13  
Bayard R. Huck  
(aparece firma) enero 29, 2013  
Reinaldo Jones  
(aparece firma) enero 28, 2013  
Yufang Xiao  
(aparece firma) enero 28, 2013  
Constantin Neagu

DECLARACIÓN DE INVENTORES CON TRANSFERENCIA

Nosotros,  
Donald Bankston  
Andreas Goutopoulos

De nacionalidad  
  
domiciliados en

por el presente documento declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención titulada:

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva en limitación alguna todos nuestros derechos sobre la misma a

domiciliada en

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el registro de la patente correspondiente en la República de Columbia ejerciendo todos los derechos que a ello corresponde.

Dado y firmado en  
a los días del mes de de 20  
INVENTORES:  
(aparece firma) enero 28, 2013  
Donald Bankston  
(aparece firma) enero 28, 2013  
Andreas Goutopoulos

RECONOCIMIENTO DE MASSACHUSETTS PARA TODOS LOS PROPÓSITOS

Gov. Exec. Ord.#455 (03-13), §5(d)

Comunidad de Massachusetts }  
Condado de Middlesex } ss.

El día 31 de enero, 2013 ante mí,  
                    día           mes           año

Heather L. Randhahn, el Notario Público infrascrito,  
Nombre del Notario Público  
compareció personalmente Bayard R. Huck  
Nombre(s) del Signatario(s)

quien probó ante mí a través de evidencia de identidad satisfactoria, que es/son  
Tarjeta de Identificación Corporativa de EMD Serono  
Descripción de la Evidencia de Identidad

la persona cuyo nombre se suscribe dentro del documento precedente o adjunto y  
reconoció ante mí que él/ella/ellos lo firmó(ron) voluntariamente para su propósito  
establecido (.)

- ☐ como socio(s) de \_\_\_\_\_, una sociedad  
Nombre de la Sociedad
- ☐ como \_\_\_\_\_, para \_\_\_\_\_, una corporación  
Cargo del Funcionario           Nombre de la Corporación
- ☐ como apoderado de \_\_\_\_\_, el principal  
Nombre del Signatario Principal
- ☐ como \_\_\_\_\_, para \_\_\_\_\_, un/el \_\_\_\_\_  
Tipo de Calidad           Nombre de Persona/Entidad   Tipo de Entidad

**HEATHER L. RANDHAHN**  
Notario Público  
Comunidad de Massachusetts  
Mi Comisión Expira  
**4 de enero, 2019**

Heather L. Randhahn  
Firma del Notario Público  
Heather L. Randhahn  
Nombre Impreso del Notario

Coloque Sello de Notario y/o Cualquier Timbre Arriba

Mi comisión Expira 4 de enero de 2019

**OPCIONAL**

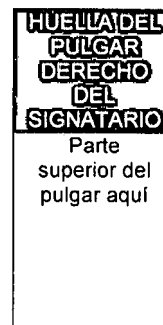
*Aunque por ley no se requiere información en esta sección, esta puede resultar  
valiosa para las personas que se basan en el documento y de esta forma  
pueden evitar la remoción y la reinserción fraudulenta de este formulario a otro  
documento*

**Descripción del Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: \_\_\_\_\_

Fecha de Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas \_\_\_\_\_

Signatarios Diferentes a los Mencionados Anteriormente \_\_\_\_\_



RECONOCIMIENTO DE MASSACHUSETTS PARA TODOS LOS PROPÓSITOS

Gov. Exec. Ord.#455 (03-13), §5(d)

Comunidad de Massachusetts } ss.  
Condado de Middlesex }

El día 29 de enero, 2013 ante mí,  
                  día       mes       año

Heather L. Randhahn, el Notario Público infrascrito,  
Nombre del Notario Público  
compareció personalmente Reinaldo Jones  
Nombre(s) del Signatario(s)

quien probó ante mí a través de evidencia de identidad satisfactoria, que es/son  
Tarjeta de Identificación Corporativa de EMD Serono  
Descripción de la Evidencia de Identidad

la persona cuyo nombre se suscribe dentro del documento precedente o adjunto y  
reconoció ante mí que él/ella/ellos lo firmó(ron) voluntariamente para el propósito  
establecido (.)

- ☐ como socio(s) de \_\_\_\_\_, una sociedad  
Nombre de la Sociedad
- ☐ como \_\_\_\_\_, para \_\_\_\_\_, una corporación  
Cargo del Funcionario       Nombre de la Corporación
- ☐ como apoderado de \_\_\_\_\_, el principal  
Nombre del Signatario Principal
- ☐ como \_\_\_\_\_, para \_\_\_\_\_, un/el \_\_\_\_\_  
Tipo de Calidad       Nombre de Persona/Entidad       Tipo de Entidad

**HEATHER L. RANDHAHN**  
Notario Público  
Comunidad de Massachusetts  
Mi Comisión Expira  
**4 de enero, 2019**

Heather L. Randhahn  
Firma del Notario Público  
Heather L. Randhahn  
Nombre Impreso del Notario

Coloque Sello de Notario y/o Cualquier Timbre Arriba       Mi comisión Expira 4 de enero de 2019

**OPCIONAL**

*Aunque por ley no se requiere información en esta sección, esta puede resultar  
valiosa para las personas que se basan en el documento y de esta forma  
pueden evitar la remoción y la reinserción fraudulenta de este formulario a otro  
documento*

**Descripción del Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: Declaración de Inventor con Cesión

Fecha de Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas 1

Signatarios Diferentes a los Mencionados Anteriormente Bayard R. Huck, et al



Gov. Exec. Ord.#455 (03-13), §5(d)

©2004 Asociación Nacional Notarial 9350 De Soto Ave., P.O.Box 2402 Chatsworth, CA 91313-2402. [www.NationalNotary.org](http://www.NationalNotary.org)  
Ítem No.5951 Nuevo Pedido: Llame Gratis 1-800 NOTARIO EE.UU. (1-800-876-6827)

RECONOCIMIENTO DE MASSACHUSETTS PARA TODOS LOS PROPÓSITOS

Gov. Exec. Ord.#455 (03-13), §5(d)

Comunidad de Massachusetts }  
 Condado de Middlesex } ss.

El día 28 de enero, 2013 ante mí,  
día mes año

Heather L. Randhahn, el Notario Público infrascrito,  
Nombre del Notario Público  
 compareció personalmente Constantin Neagu  
Nombre(s) del Signatario(s)

quien probó ante mí a través de evidencia de identidad satisfactoria, que es/son  
Tarjeta de Identificación Corporativa de EMD Serono  
Descripción de la Evidencia de Identidad

la persona cuyo nombre se suscribe dentro del documento precedente o adjunto y  
 reconoció ante mí que él/ella/ellos lo firmó(ron) voluntariamente para el propósito  
 establecido (.)

- ☐ como socio(s) de \_\_\_\_\_, una sociedad  
Nombre de la Sociedad
- ☐ como \_\_\_\_\_, para \_\_\_\_\_, una corporación  
Cargo del Funcionario Nombre de la Corporación
- ☐ como apoderado de \_\_\_\_\_, el principal  
Nombre del Signatario Principal
- ☐ como \_\_\_\_\_, para \_\_\_\_\_, un/el \_\_\_\_\_  
Tipo de Calidad Nombre de Persona/Entidad Tipo de Entidad

**HEATHER L. RANDHAHN**  
 Notario Público  
 Comunidad de Massachusetts  
 Mi Comisión Expira  
 4 de enero, 2019

Heather L. Randhahn  
Firma del Notario Público  
Heather L. Randhahn  
Nombre Impreso del Notario

Coloque Sello de Notario y/o Cualquier Timbre Arriba Mi comisión Expira 4 de enero de 2019

**OPCIONAL**

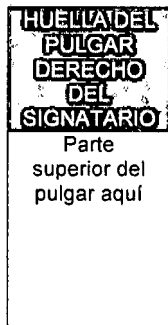
*Aunque por ley no se requiere información en esta sección, esta puede resultar  
 valiosa para las personas que se basan en el documento y de esta forma  
 pueden evitar la remoción y la reinserción fraudulenta de este formulario a otro  
 documento*

**Descripción del Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: Declaración de Inventor con Cesión

Fecha de Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas 1

Signatarios Diferentes a los Mencionados Anteriormente Huck, et al



Gov. Exec. Ord.#455 (03-13), §5(d)

©2004 Asociación Nacional Notarial 9350 De Soto Ave., P.O.Box 2402 Chatsworth, CA 91313-2402. [www.NationalNotary.org](http://www.NationalNotary.org)  
Ítem No.5951 Nuevo Pedido: Llame Gratis 1-800 NOTARIO EE.UU. (1-800-876-6827)

Gov. Exec. Ord.#455 (03-13), §5(d)

©2004 Asociación Nacional Notarial 9350 De Soto Ave., P.O.Box 2402 Chatsworth, CA 91313-2402. [www.NationalNotary.org](http://www.NationalNotary.org)  
Ítem No.5951 Nuevo Pedido: Llame Gratis 1-800 NOTARIO EE.UU. (1-800-876-6827)

## QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS

### **Campo de la invención**

La invención se refiere a una serie de compuestos de quinazolinicarboxamida aze-  
tidina que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales  
5 como cáncer en mamíferos. También está comprendido por la presente invención el uso  
de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamífe-  
ros, en especial seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen tales  
compuestos.

### **Síntesis del arte relacionado**

10 Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas de estructura rela-  
cionada que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de trans-  
ducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kina-  
se Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden cate-  
gorizar en familias por medio de los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosi-  
15 na, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Los motivos de secuencia han identificado  
que emulsión general corresponden a cada una de estas familias de quinasas (por  
ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Scien-  
ce, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-  
596 (1993); García-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

20 Las proteína quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación.  
Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras  
quinasas, interacciones de proteína-proteína, interacciones de proteína-lípidos e inter-  
acciones de proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede ser regulada  
por más de un mecanismo.

25 Las quinasas regulan muchos diferentes procesos celulares incluyendo, pero sin  
limitación, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y

otros procesos de señalización, por adición de grupos fosfato a proteínas blanco. Estos eventos de fosforilación actúan como cambios moleculares sí/no que pueden modular o regular la función biológica de la proteína blanco. La fosforilación de proteínas blanco se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y de diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estreses medioambientales o nutricionales, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en las vías de señalización para activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína de regulación, receptor, proteína citoesquelética, canal iónico o bomba o factor de transcripción. Una señalización descontrolada debida al control defectuoso de la fosforilación de proteínas fue implicado en una cantidad de enfermedades que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmune, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central y angiogénesis.

La proteína quinasa 70S6K, la proteína quinasa ribosomal de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, p70/p85 S6 quinasa, p70/p85 ribosomal S6 quinasa y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína quinasas. p70S6K es una serina-treonina quinasa que es un componente de la vía de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. p70S6K está corriente abajo de PI3K y la activación se produce mediante fosforilación en una cantidad de sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control del un complejo que contiene mTOR (TORC1) dado que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70S6K. p70S6K es regulada por blancos corriente abajo PI3K AKT y PKC $\alpha$ . Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando así mTOR. Además, estudios con alelos mutantes de p70S6K que son inhibidos por wortmannina pero no por rapamicina sugieren que la vía de PI3K puede exhibir efectos sobre p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.

La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas por fosforilación de la proteína ribosomal S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción incrementada de componentes que codifican mRNAs del aparato traduccional, incluyendo proteínas ribosomales y factores de elongación traduccional cuya mayor expresión es esencial para el crecimiento y la proliferación celular. Estos mRNAs contienen un tracto de oligopirimidina en su inicio transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que se mostró esencial para su regulación a nivel de la traducción.

Además de la implicancia en la traducción, la activación de p70S6K también fue implicada en el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación tisular. Los anticuerpos de p70S6K suprimen la respuesta mitogénica que da entrada a fibroblastos de rata en la fase S, lo que indica que la función de p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a S en el ciclo celular. Por otra parte, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina fue identificada como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma hiperfosforilada, activada de p70S6K.

Un papel importante para la p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de células de la apoptosis es soportado sobre la base de su participación en la transducción de señales del receptor del factor de crecimiento, la sobreexpresión y la activación en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K fue acompañado por los correspondientes aumentos en la expresión de mARN y proteína, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408–11—Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

El cromosoma 17q23 se amplifica en hasta el 20% de tumores de mama primarios, en el 87% de tumores de mama con mutaciones de BRCA2 y en el 50% de tumores con

mutaciones de BRCA1, así como otros tipos de cáncer tales como cáncer de páncreas, vejiga y neuroblastoma (ver M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi y Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340–5346). Se mostró que las amplificaciones de 17q23 en cáncer de mama incluyen los genes

5 PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371–5375).

El gen p70S6K se identificó como un blanco de amplificación y sobreexpresión en esta región y se observó una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y baja prognosis.

Se observó inhibición clínica de activación de p70S6K en pacientes con carcinoma

10 renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la quinasa mTOR corriente arriba. Se informó acerca de una asociación lineal significativa entre progresión de la enfermedad e inhibición de la actividad de p70S6K.

En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y permite que inactive la vía de mTOR/p70S6K. Las mutacio-

15 nes en LKB1 producen el síndrome de Peutz–Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidad de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón se ocultan, inactivando las mutaciones de LKB1.

Se implicó la p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó que

20 la ausencia de p70S6K protege contra obesidad inducida por la edad y la dieta mientras mejora la sensibilidad a la insulina. Se sustenta un papel importante para la p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia y hiperlipidemia en base a los hallazgos.

25 Los compuestos descritos como apropiados para la inhibición de p70S6K se revelan en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014,

WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 y WO 10/093419.

En parte, las aurora quinasas modulan una progresión celular a través del ciclo celular y la mitosis. Los signos de identidad de fisiología de las células cancerosas son cambios patológicos a la progresión normal a través del ciclo celular y la mitosis. Se ha documentado que algunos compuestos que inhiben las aurora quinasas también están asociados con alineación cromosómica alterada, lo cual debilita el punto mitótico de control, la poliploidía y posterior muerte celular (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268–278). Más específicamente, se mostró que la inhibición de la Aurora B quinasa causa neutropenia como toxicidad que limita la dosis en diversos ensayos clínicos (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268–278). Además, la inhibición de la Aurora B quinasa puede ser un efecto blanco en inhibidores de quinasa ATP competitivos. Se espera que estos inhibidores de la Aurora B quinasa muestren neutropenia como toxicidad limitante de la dosis causada por la inhibición de aurora y, por ello, tiene una ventana terapéutica limitada. Más aún, algunos inhibidores de la aurora quinasa también pueden inducir poliploidía en cultivos de células epiteliales mamarias normales, elevando así el rendimiento de la clínica adversa a largo plazo.

En consecuencia, se espera que los inhibidores de p70S6K que ahorran sustancialmente o reducen significativamente la inhibición de la Aurora B quinasa se comprometan en especial en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, como el cáncer, al reducir la neutropenia como toxicidad limitante de la dosis y, así, mejorando la ventaja terapéutica para estos compuestos.

Por otra parte, se espera que los inhibidores de p70S6K que también inhiben la quinasa Akt (corriente arriba de p70S6K en la vía PI3K) proporcionen un cierre de la vía de PI3K más eficiente (Choo AY, Yoon SO, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Proc. Natl Acad Sci U S A. 2008 nov 11;105(45):17414–9.), y permitan la captura de cualquier tipo de

activación de bucle de realimentación de Akt (Tamburini et al. Blood 2008;111:379–82).

### Descripción de las figuras

La Fig. 1 documenta la característica funcional deseable de un compuesto reivindicado de quinazolinocarboxamida azetidina en comparación con otros compuestos.

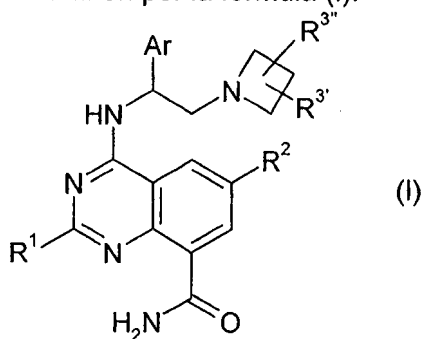
### 5 Descripción de la invención

Es objeto de la presente invención proporcionar novedosos inhibidores de p70S6K útiles el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, en especial aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteína quinasas antes mencionadas tales como cáncer en mamíferos, con superiores propiedades farmacológicas tanto con respecto a  
10 sus actividades como con respecto a sus características de solubilidad, clearance metabólica y biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona nuevos compuestos de quinazolinocarboxamida azetidina de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mencionadas en la presente, que son i) potentes inhibidores de p70S6K y ii) disminuye sustancialmente o muestra una inhibición de la Aurora B quinasa significativamente reducida en  
15 comparación con otros compuestos de quinazolinocarboxamida de estructura relacionada (ver la Figura 1).

En una forma de realización preferida de la presente invención, los inhibidores de p70S6K también son inhibidores de Akt.

20 Los compuestos se definen por la fórmula (I):



y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

- $R^1$  es H o LA;
- $R^2$  es Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, CONH<sub>2</sub> o A;
- 5  $R^{3'}$ ,  $R^{3''}$  son, de modo independiente, H, LA o Hal,
- Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, Ar1, OH, SH, OA, O(Ar1), NH<sub>2</sub>, NHA, NH(Ar1),  
10 NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONH(Ar1), CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>(Ar1), COA, CO(Ar1), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>(Ar1) y/o SO<sub>2</sub>Hal, y en donde un átomo de N del anillo puede estar sustituido con un átomo de O para formar un grupo de N-óxido, y en donde en el caso de un ciclo  
15 aromático bicíclico en los dos anillos puede estar parcialmente saturado,
- Ar1 es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN,  
20 SCN, COOH, COO(LA), CONH<sub>2</sub>, CONH(LA), CON(LA)<sub>2</sub>, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(LA) y/o SO<sub>2</sub>Hal,
- A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o S y/o con un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH-, y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y en donde uno o dos grupos
- 25

$\text{CH}_3$  pueden estar reemplazados por OH, SH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{LA})$ ,  $\text{N}(\text{LA})_2$ ,  $\text{NHCO-OH}$ ,  $\text{NHCONH}_2$  o CN,

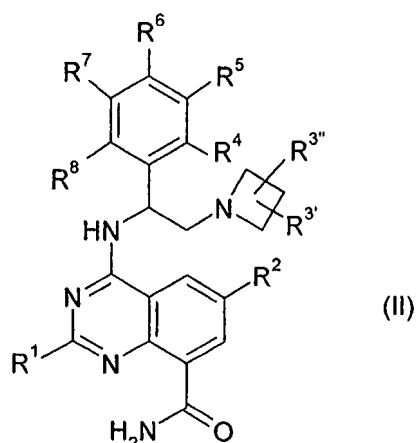
LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, y

Hal es F, Cl o Br, con preferencia, F o Cl, con máxima preferencia, F.

A denota, con preferencia, metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, además pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

A denota también con preferencia alquilo como se definió con anterioridad, en donde uno o dos grupos  $\text{CH}_2$  pueden estar reemplazados por átomos de O o S y/o por grupos NH,  $\text{N}(\text{LA})$ , CONH,  $\text{NHCO}$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y/o además 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl tales como, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o ter-butoxi.

En una forma de realización preferida, los nuevos compuestos de quinazolin-carboxamida azetidina también se definen por la fórmula (II):



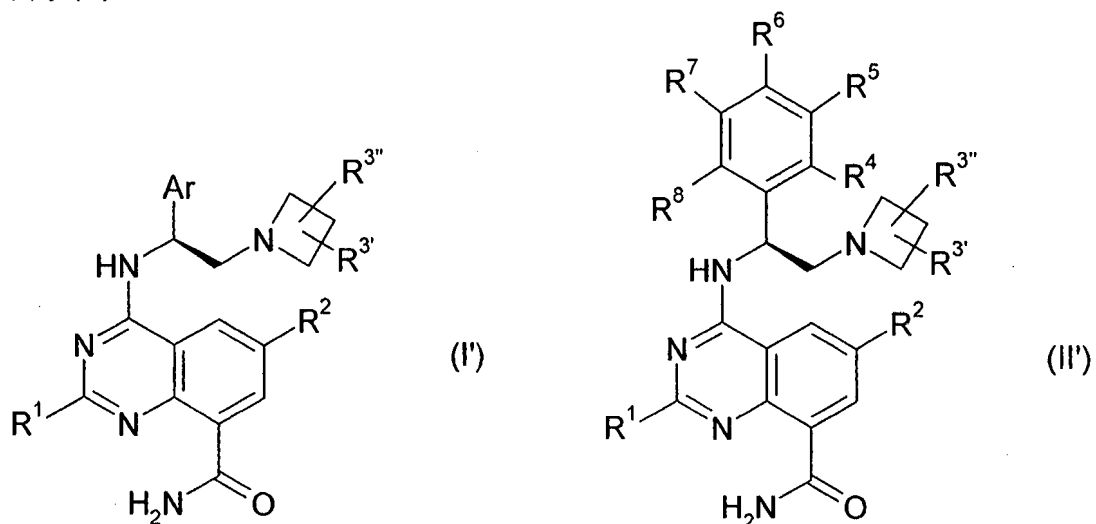
y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

- 5  $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  son, de modo independiente, H, Hal, LA, OH, SH, O(LA),  $NH_2$ , NH(LA),  $N(LA)_2$ ,  $NO_2$ , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA),  $CONH_2$ , CONH(LA),  $CON(LA)_2$ ,  $NHCO(LA)$ ,  $NHCONH(LA)$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHSO_2(LA)$ , CO(LA),  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2(LA)$  o  $SO_2Hal$ ,
- 10  $R^5, R^6$  pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un sistema de anillos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O o S, en donde el ciclo formado por  $R^5$  y  $R^6$  puede no estar sustituido o puede estar mono- o di-sustituido con Hal o LA,
- 15 uno de  $R^5, R^6, R^7$  puede ser Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1),  $NHCO(Ar1)$ ,  $NHCONH(Ar1)$ ,  $NHSO_2(Ar1)$ , CO(Ar1) o  $SO_2(Ar1)$ , mientras que los otros dos de  $R^5, R^6, R^7$  no son Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1),  $NHCO(Ar1)$ ,  $NHCONH(Ar1)$ ,  $NHSO_2(Ar1)$ , CO(Ar1) o  $SO_2(Ar1)$ ,

y los demás sustituyentes tienen los significados indicados para la fórmula (I).

20 En una forma de realización de mayor preferencia de las fórmulas (I) y (II), la este-

reoquímica en el átomo de carbono quiral central es como se muestra en las fórmulas (I') y (II'):



En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Antes y después, los residuos y parámetros tienen los significados indicados para la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (I') y la fórmula (II'), a menos que se indique expresamente otra cosa.

También se prefieren compuestos de las subfórmulas 1 a 12 de las fórmulas (II) y (II'), en donde

10 en la subfórmula 1

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)<sub>3</sub>, OC(Hal)<sub>3</sub>,

en la subfórmula 2

$R^1, R^2$  son H,

15 en la subfórmula 3

$R^3, R^{3''}$  son, de modo independiente, H, OH o F,

en la subfórmula 4

$R^4, R^8$  son, de modo independiente, H, F o Cl,

en la subfórmula 5

$R^5, R^7$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, CN, metoxi o  $CF_3$ ,

en la subfórmula 6

$R^5, R^6$  forman, junto con el grupo fenilo al que están unidos, benzo-1,2-dioxolilo,

5 de los cuales el átomo de carbono que une en puente de los dos átomos de oxígeno puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con F o metilo,

en la subfórmula 7

$R^6$  es H, F, Cl o  $CF_3$ ,

en la subfórmula 8

10  $R^5, R^6$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ,

en la subfórmula 9

$R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$  son H,

en la subfórmula 10

$R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$  son H,

15  $R^5, R^6$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ,

en la subfórmula 11

$R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^8$  son H,

$R^5$  es Br, metilo,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ,

$R^6$  es F, Cl o  $CF_3$ ,

20  $R^7$  es H o F,

en la subfórmula 12

$R^1, R^2, R^4, R^8$  son H,

$R^{3'}$  es F o metilo,

$R^{3''}$  es H,

25  $R^5$  es Br, metilo,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ,

$R^6$  es F, Cl o  $CF_3$ ,

$R^7$  es H o F,

y los demás residuos tienen el significado indicado para la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (I') y la fórmula (II') pueden tener uno o varios centros de quiralidad. Conforme a ello, pueden aparecer en  
5 diversas formas enantioméricas y pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. La invención, por ende, también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos y los diastereómeros de estos compuestos.

Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención pueden diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermediarios se pueden separar en compuestos enantioméricos por medio de acciones químicas o físicas conocidas por los expertos en el arte o incluso se pueden emplear como tales en la síntesis.  
10

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución apropiados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protegidos (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos.  
15 También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato quiralmente derivados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes apropiados para esta finalidad son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos tales como, por  
20 ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo, en la relación de 82:15:3. Un método elegante para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por  
25

ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de un compuesto profarmacológico. "Compuesto profarmacológico" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente o sin participación enzimática. Los ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención se acila, alquila o fosforila, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en donde el grupo hidroxilo se acila, alquila, fosforila o se convierte en el borato, por ejemplo, acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en los que el grupo carboxilo se esterifica o amida o en los que un grupo sulfhidrilo forma un puente de disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo, un péptido que proporciona selectividad farmacológica a un blanco y/o al citosol de una célula. Estos compuestos se pueden producir a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte, por ejemplo, en el éster de alquilo, arilo, colina, amino, aciloximetilo, linolenoilo.

Los metabolitos de compuestos de la presente invención también están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se puede producir tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol se reivindican por separado y junta como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica para estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmers y similares.

Si se desea, los isómeros se pueden separar por medio de métodos bien conoci-

dos en el arte, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para enantiómeros, por ejemplo, usando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, por acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, posterior separación de los diastereóme-  
5 ros resultantes y clávale del residuo auxiliar. De modo alternativo, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención se puede obtener de la síntesis estereoselec-  
tiva usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables"  
10 se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en los que los compuestos de la presente invención contienen uno o varios grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales de utilidad farmacéutica. Así, los  
15 compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma salina y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Más precisamente, los ejemplos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los com-  
20 puestos de la presente invención que contienen uno o varios grupos básicos, es decir, grupos que pueden ser protonados, pueden estar presentes en forma salina y se pueden usar de acuerdo con la invención en forma de sus sales por adición de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen cloruro de hidróge-  
25 no, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido oxálico, ácido acéti-

co, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico  
5 y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriones). Las respectivas sales se pueden obtener por medio de métodos convencionales que son conocidos por un experto en el arte, por ejemplo, poniéndolos  
10 en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un solvente o dispersante o por intercambio aniónico o catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a baja compatibilidad fisiológica, no son directamente apropiados para usar en productos farmacéuticos que se pueden usar, por ejemplo, como intermediarios para reacciones  
15 químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "solvatos farmacéuticamente aceptables" implica las formas de adición con solventes farmacéuticamente aceptables que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido  
20 cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, por ejemplo, un mono- o dihidrato. Si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el solvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, dietileterato.

En consecuencia, los ítems siguientes también están de acuerdo con la invención:  
25 a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

- b) profármacos de los compuestos o estereoisómeros o tautómeros de estos profármacos,
- c) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los ítems mencionados en (a) y (b),
- 5 d) solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los ítems mencionados en (a), (b) y (c).

Se ha de entender que todas las referencias a compuestos antes y después incluyen estos ítems, en particular los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos farmacéuticamente aceptables de sus sales farmacéuticamente  
10 aceptables.

Por otra parte, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención como un ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" implica uno o varios ingredientes activos y uno o varios  
15 ingredientes inertes que componen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejización o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes o de la disociación de uno o varios de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o varios de los ingredientes. Conforme a ello, las composiciones farmacéuticas de la presente invención com-  
20 prenden cualquier composición hecha por mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o varios de otros compuestos como ingredientes activos, tales como uno o varios compuestos adicionales de la presente invención o un compuesto profar-  
25 macológico u otros inhibidores de p70S6K.

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones apropiadas para la ad-

ministración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, a pesar de que la ruta más apropiadas en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de las condiciones en tratamiento y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en una forma de unidad de dosis y preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

En una forma de realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tales como cáncer de cerebro, de pulmón, de colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, malignidades hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Con preferencia, el cáncer por tratar se selecciona de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o pancreático o glioblastoma.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades modulada por la cascada de p70S6K en mamíferos o trastornos mediados por proliferación aberrante, como cáncer e inflamación.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal, profármaco o hidrato de él farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica como artritis reumatoidea, enfermedad de intestino inflamatorio, aterosclerosis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, insulinoresistencia, hiperglucemia, hiperaminoacidemia, hiperlipidemia, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad.

Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal/cáncer en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato o profármaco, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticáncer, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son efectivos juntos para inhibir el crecimiento celular anormal/cáncer.

Muchos agentes terapéuticos anticáncer son actualmente conocidos en el arte. En una forma de realización, el agente terapéutico anticáncer es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra forma de realización, el agente terapéutico anticáncer es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lantuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En otra forma de realización más, el agente terapéutico anticáncer es un inhibidor de otra proteína quinasas, también como Akt, Axl, dyrk2, efa2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3

(también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

Esta invención también se refiere a un método para tratar cáncer en un mamífero  
5 que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención, en combinación con radioterapia, en donde las cantidades del compuesto están combinadas con radioterapia eficaz para tratar cáncer en el mamífero. Las técnicas para administrar la radioterapia son conocidas en el arte y estas técnicas se pueden usar en la terapia combinada descrita en la presente. La administración de un  
10 compuesto de la invención en esta terapia combinada se puede determinar tal como se describe en la presente. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden dejar las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación con fines de aniquilar y/o inhibir el crecimiento de tales células.

Conforme a ello, esta invención también se refiere a un método para sensibilizar  
15 células anormales en un mamífero el tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención, cantidad que es efectiva para sensibilizar las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad de compuesto en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para comprobar cantidades efectivas de tales compuestos descritos en la  
20 presente. La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o uno de sus derivados isotópicamente rotulados y una cantidad de una o varias sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

25 En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo

con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas según la manera de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluso intravenosa). Al preparar las composiciones para forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, p.ej., agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes  
5 saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, p.ej., suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglu-  
10 tinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede adoptar formas tales como, p.ej., polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos, prefiriendo preparaciones sólidas orales a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obvia-  
15 mente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir por medio de técnicas estándar acuosas o no acuosas. Estas composiciones y preparaciones deberán contener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones, de hecho, puede variar y puede ser, de modo conveniente, de entre aproximadamente 2% a aproximadamente 60% en peso de la  
20 unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones de utilidad terapéutica es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o spray.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales  
25 como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tales como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico; un lubricante como estearato de magnesio; y un agente endulzante

como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosis es una cápsula, puede contener además de materiales del tipo anterior, un portador líquido como un aceite graso.

5 Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente endulzante, metilo y propilparabenos como conservantes, una tintura y un saborizante como sabor cereza o naranja.

10 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclada apropiada con un tensioactivo como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de ellos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

15 Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispositivos inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que exista una fácil aplicación por jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar de  
20 la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión con, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), sus mezclas apropiadas y aceites vegetales.

Una vía de administración apropiada se puede emplear para suministrar a un  
25 mamífero, en especial un ser humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la ruta oral, rectal, tópica, parenteral, ocu-

lar, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosis incluyen comprimidos, tabletas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Los compuestos de la presente invención se administran preferentemente por vía oral.

- 5           La dosis efectiva de ingrediente activo empleado puede variar según el compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición tratada y la gravedad de la condición en tratamiento. Esta dosis puede ser averiguada con facilidad por un experto en el arte.

- 10           Cuando se tratan o previenen las enfermedades mencionadas antes y después, se obtienen en general resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, administrados con preferencia como una dosis diaria única. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total va de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, con preferencia de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será en general de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen posológico se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

- 20           La invención también se refiere a un set (kit) que consiste en envases separados de

- a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y
- b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

- 25           El set comprende recipientes apropiados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede comprender, por ejemplo, ampollas por separado donde cada una contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención

y/o su derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso en forma disuelta o liofilizada.

### Sección experimental

- 5 Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

#### Abreviaturas

| Designación |                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------|
| ACN         | Acetonitrilo                                              |
| ATP         | Adenosina trifosfato                                      |
| b           | Pico amplio                                               |
| cBut        | Grupo ciclobutilo                                         |
| cPr         | Grupo ciclopropilo                                        |
| d           | Doblete                                                   |
| DMSO        | Dimetilsulfóxido                                          |
| DIEA        | N,N-Diisopropiletilamina                                  |
| DTT         | Ditiotreitol                                              |
| EDTA        | Ácido etilendiamintetraacético                            |
| equiv.      | Equivalentes                                              |
| Et          | Etilo                                                     |
| h           | Hora                                                      |
| HEPES       | Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico          |
| HPLC        | Cromatografía líquida de alta presión                     |
| iPr         | Grupo isopropilo                                          |
| LC/MS       | Cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masa |
| m           | Multiplete                                                |

|                  |                                     |
|------------------|-------------------------------------|
| M                | Ion molecular                       |
| m/z              | Relación de masa a carga            |
| Me               | Metilo                              |
| min              | Minuto                              |
| MS               | Espectrometría de masa              |
| N                | Normal (unidad de concentración)    |
| NMO              | <i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina |
| RMN              | Resonancia magnética nuclear        |
| PG               | Grupo protector                     |
| psi              | Libras por pulgada cuadrada         |
| q                | Cuarteto                            |
| R <sub>f</sub>   | Factor de retención                 |
| TA               | Temperatura ambiente                |
| R <sub>t</sub> . | Tiempo de retención                 |
| s                | Singulete                           |
| Ter              | Terciario                           |
| TEA              | Trietilamina                        |
| TFA              | Ácido trifluoroacético              |
| THAB             | Bromuro de tetrahexilamonio         |
| THF              | Tetrahidrofurano                    |
| UV               | Ultravioleta                        |
| VIS              | Visible                             |

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando los materiales apropiados y también se ejemplifican por medio de los siguientes ejemplos específicos.

51  
71

Más aún, al utilizar los procedimientos descritos en la presente, junto con la pericia en el arte, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados aquí se pueden preparar con facilidad. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no se construyen, sin embargo, para formar sólo el género considerado como invención. Los ejemplos también ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán con facilidad que variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación se pueden usar para preparar estos compuestos.

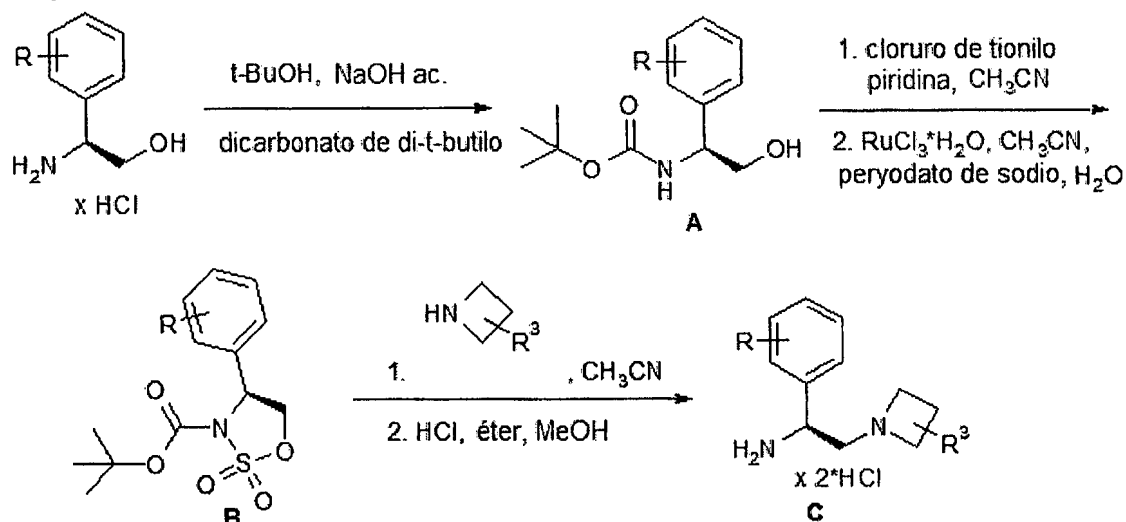
Los presentes compuestos se aíslan en general en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas con anterioridad. Las bases libres de amina correspondientes a las sales aisladas se pueden generar por neutralización con una base apropiada, tales como hidrógeno-carbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y extracción de la base liberada libre de amina en un solvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, se puede convertir luego en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido de adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

La invención se ilustrará, pero sin limitación, por referencia a las formas de realización específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió con anterioridad.

A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen comercialmente de proveedores y se usan sin ulteriores purificaciones. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron por cromatografía en sílice o HPLC preparativa.

La presente invención también se refiere a procesos para preparar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación.

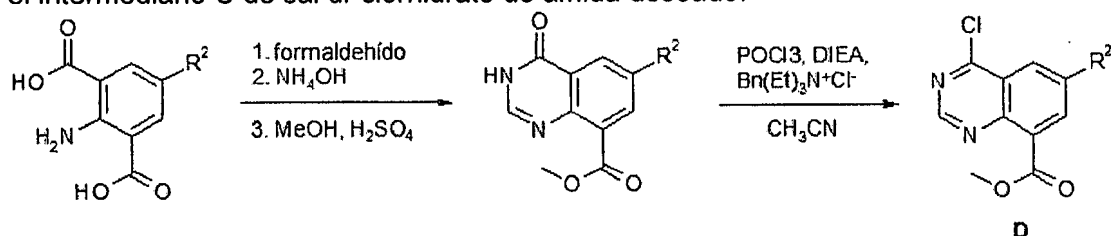
### Esquemas de síntesis generales



5

**Esquema 1.** Se trató clorhidrato de aminoalcohol con dicarbonato de di-ter-butilo en presencia de hidróxido de sodio 2 N y *t*-butanol como solvente para obtener el aminoalcohol Boc-prottegido **A**. La ciclación con cloruro de tionilo en el intermediario de sulfóxido fue seguida de oxidación con peryodato de sodio en presencia de catalizador de rutenio para proporcionar el intermediario cíclico **B**. El ataque nucleofílico de **B** con un resto de azetidina y desprotección de Boc in situ con ácido clorhídrico / metanol dio el intermediario **C** de sal di\*clorhidrato de amida deseado.

10

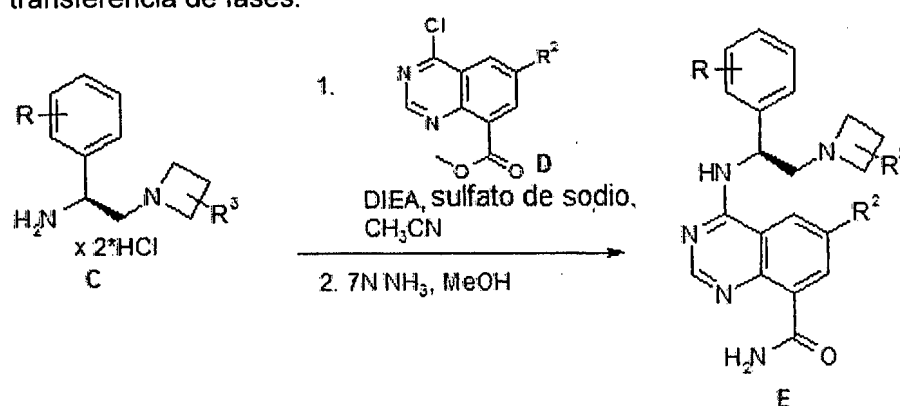


**Esquema 2.** El ácido 2-aminoisofáltico sustituido en reflujo se trató con formaldehído a 185 °C durante 4 horas. El posterior tratamiento con hidróxido de amonio concentrado

15

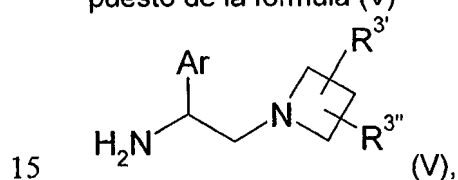
83  
17

5 dio como resultado un intermediario de ácido quinazolinocarboxílico. La esterificación con metanol y ácido sulfúrico en condiciones de reflujo dio como resultado el éster metílico que se convirtió en el éster metílico del ácido 4-cloro-quinazolinocarboxílico **D** después del tratamiento con oxidloruro de fósforo y DIEA en presencia de un catalizador de transferencia de fases.



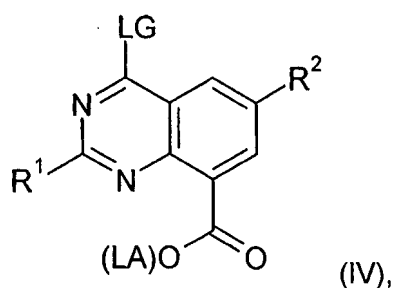
Esquema 3. El derivado de 4-cloroquinazolina **D** se hizo reaccionar con el intermediario de sal di\*clorhidrato de amina **C** en presencia de base de Hünig para proporcionar el intermediario de éster metílico de quinazolina. La amonólisis del grupo éster con solución 10 7 N de amoníaco / metanol dio como resultado carboxamida **E**.

Conforme a ello, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en donde LG es un grupo saliente, y los demás sustituyentes tienen el significado definido para la fórmula (I), en donde un compuesto de la fórmula (V)

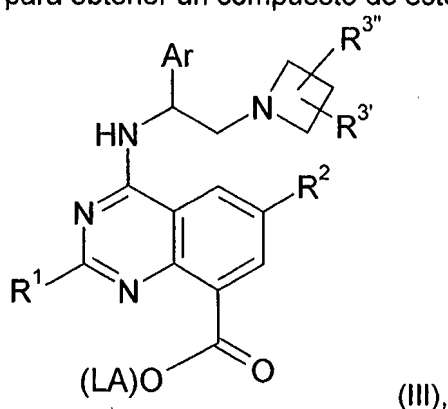


se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)

59  
74



para obtener un compuesto de éster carboxílico de la fórmula (III),

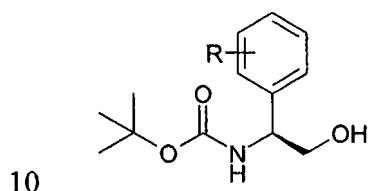


que luego se convierte en un compuesto de carboxamida de la fórmula (I).

- 5            Con preferencia, LA es metilo, etilo, isopropilo o ter-butilo, con máxima preferencia, metilo.

Los grupos salientes apropiados son, por ejemplo, Cl, Br, I, mesilato, tosilato, fenilsulfonato o trifluoroacetato. Con preferencia, LG es Cl.

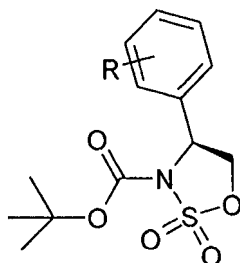
#### **Síntesis en detalle**



#### **Aminoalcohol Boc-protegido (A)**

- Una mezcla del clorhidrato de aminoalcohol (192,22 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (262,63 mmol, 1,37 eq) se suspendió en *t*-BuOH (250 mL, 6,25 volúmenes) y luego se trató con NaOH acuoso 2 N (120 mL, 240 mmol). Los contenidos se calentaron hasta 75 °C (se observó una efervescencia inmediata) durante 4 h. La temperatura in-
- 15

terna se redujo luego hasta 50 °C, y los contenidos se añadieron al agua (2 L) con vigorosa agitación. Después de 15 min, se precipitó un sólido blanco puro (A), y los contenidos se enfriaron hasta 5 °C, antes de la filtración. El sólido recogido se lavó con agua (0,5 L) y se secó al vacío a 35 °C durante 18 h (90–99% de rendimiento).



5

#### Sulfona cíclica (B)

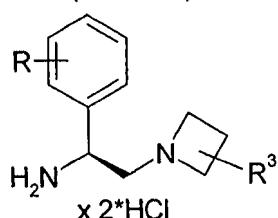
Una solución de cloruro de tionilo (184,42 mmol, 2,5 eq) en CH<sub>3</sub>CN (25 mL) se enfrió hasta –40 °C, antes de la adición gota a gota de A (73,60 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 mL). La temperatura interna se mantuvo a –40 °C durante la adición. Luego se añadió piridina (372,94 mmol, 5 eq), y la suspensión espesa se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente (durante ver 2–3 h). Los contenidos se volvieron una solución amarilla que eventualmente se tornó de un tono verde. En ese momento, los contenidos se concentraron en un residuo verde o amarillo que se suspendió en EtOAc (200 mL) y se filtró en un tapón de gel de sílice (250 cc, equilibrado en EtOAc). La filtración se continuó hasta no detectar más material activo a los rayos UV. El filtrado resultante (~700 mL) se concentró y nuevamente se concentró a partir de CH<sub>3</sub>CN (2 x 50 mL) y se secó al vacío durante 16 h para eliminar la piridina residual. El sólido amarillo resultante se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (170 mL), se trató con cloruro de rutenio (III) hidratado (8,0 mmol, 0,11 eq), seguido de peryodato de sodio (88,32 mmol, 1,2 eq), y H<sub>2</sub>O (170 mL). La solución oscura se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. En ese tiempo, los contenidos se diluyeron con EtOAc (300 mL) y H<sub>2</sub>O (300 mL), y las capas se separaron. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron por medio de eva-

10

15

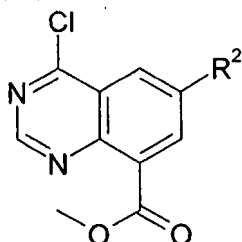
20

poración rotativa y se secaron al vacío durante 16 h para obtener **B** como un sólido tostado (82–89%). Una segunda extracción no dio producto adicional.



Diclorhidrato de azetidifeniletanamina (C)

- 5 Una suspensión de **B** (52,52 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 mL) se trató con azetidina (65,67 mmol, 1,25 eq), y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 30–60 minutos. Un sólido precipitó que se filtró, se lavó con MeOH o acetona (100 mL) y se secó al vacío durante 2 horas para proporcionar el intermediario de azetidifeniletanamina Boc–protegido (60–77%) en forma de un sólido blanco.
- 10 Una suspensión del intermediario de azetidifeniletanamina Boc–protegido (38,61 mmol) en MeOH anhidro (50 mL) se trató con HCl 2,0 M en éter dietílico (200 mmol, ~5 eq), y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente. Se produjo una disolución, seguido de precipitación de un sólido. Después de 3 horas, el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (100 mL) y se secó al vacío durante 2 horas para obtener **C** en forma de un sólido blanco o blanquecino (69–75%).



4-cloroquinazolin–8–carboxilato (D)

*Ácido 4-oxo-4H-3,1-benzoxazin-8-carboxílico*

- 20 Se combinaron un resto de ácido 2-aminoisoftálico (50,0 g; 276,0 mmol) y formaldehído (250,0 ml; 5,00 V) y se calentaron hasta 140 °C durante 4 h. La mezcla de reac-

78  
78

ción se enfrió hasta temperatura ambiente y se destiló a alto vacío en el evaporador rotativo. El formaldehído restante se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se suspendió con éter etílico, se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar el intermediario deseado (50,3 g, 89% de rendimiento).

5    *Ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxílico*

Se disolvió el derivado de ácido 4-oxo-4H-3,1-benzoxazin-8-carboxílico (51,5 g; 251,26 mmol) en  $\text{NH}_4\text{OH}$  (360,0 ml; 6,98 V; solución al 28%). Se añadió acetato de amonio (77,5 g; 1,005 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (40 mL), luego se calentó durante 72 h a 80 °C en una botella a presión. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, luego se enfrió en hielo y se filtró. El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (33,5 g, 65% de rendimiento).

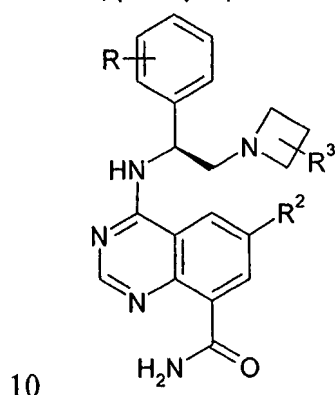
*4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxilato de metilo*

El derivado de ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxílico (28,2 g; 138,11 mmol) se disolvió en MeOH seco (1000 mL). Se añadió ácido sulfúrico (29,4 ml; 552,44 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se concentró. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el intermediario deseado en forma de una sal de sulfato.

20        La sal de sulfato (40,6 g, 128,36 mmol) se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,87 g, 64,18 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL). Después de disolver, se formó un precipitado blanquecino. Se añadió más  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL), y el pH se ajustó entre 6 y 7. El sólido blanquecino se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL), y se secó al vacío para proporcionar el intermediario deseado (17,90 g, 64% de rendimiento). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 mL) para proporcionar otros 1,10 g (4% de rendimiento).

*4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo*

Una suspensión de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxilato de metilo (48,97 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (195,99 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (25 mL) se trató con DIEA (9 mL, 6,68 g, 51,68 mmol) y agitado como POCl<sub>3</sub> (40 mL, 65,80 g, 429,14 mmol) se añadió lentamente al frasco. Los contenidos se calentaron hasta 90 °C durante 30 min, se enfriaron hasta ~50 °C, y lentamente se vertieron en NaOH acuoso 2 N (400 mL, 1600 mmol) y agua (400 mL) que se enfrió en un baño de acetona/hielo seco (hielo formado en el recipiente). El sólido blanquecino que precipitó se filtró, se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% (100 mL), y la torta resultante se secó al vacío a 35 °C durante 19 h, para proporcionar **D** en forma de un sólido blanquecino (8,10 g, 36,38 mmol, 74%).



#### Quinazolincarboxamida azetidina (E)

Una suspensión de **C** (17,63 mmol) y sulfato de sodio (52,89 mmol, 3 eq) en CH<sub>3</sub>CN (10V) se trató con DIEA (105,77 mmol, 6 eq), y los contenidos se agitaron durante 10 minutos, antes de añadir **D** (17,63 mmol, 1 eq). Se continuó agitando durante 2-3 horas a 45-60 °C, y MeOH (20 mL) se añadió al recipiente para neutralizar la reacción. Los contenidos se concentraron hasta sequedad, y nuevamente se concentraron en MeOH (3 x 100 mL). El residuo resultante se disolvió en MeOH (20 mL) y se transfirió a un recipiente a presión. Los contenidos del recipiente a presión se concentraron hasta sequedad, antes de la adición de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (100 mL). Los contenidos se calentaron luego hasta 60 °C, y la agitación se continuó durante 18 horas. En ese tiempo, los contenidos se concentraron en un residuo que se suspendió en EtOAc. Las capas orgá-

nicas se lavaron con agua. La capa agua se extrajo repetidamente con EtOAc hasta que todo el compuesto estaba en la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante luego se purificó por precipitación en MeOH o mezclas de MeOH/acetona (30–50%).

## 5 Metodología analítica

La LC/MS analítica se llevó a cabo usando los siguientes tres métodos:

- Método A: Se usó una columna Discovery C<sup>18</sup>, 5 µm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 µL/min, bucle de muestra 5 µL, fase móvil: (A) agua con 0,1% de ácido fórmico, fase móvil, (B) metanol con 0,1% de ácido fórmico; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) corre en una bomba Quaternary G1311A (Agilent) con detector de diodos UV/VIS G1315B (Agilent) y detector Finnigan LCQ Duo MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 15–95% (B) en un gradiente lineal de 3,2 min (II) mantenido durante 1,4 min a 95% (B) (III) reducción del 95–15% (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 2,3 min al 15% (B).
- 10
- Método B: Se usó una columna Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 mL /min, bucle de muestra 10 µL, fase móvil (A) es agua con 0,05% de TFA, fase móvil (B) es ACN con 0,05% de TFA; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) corre en una bomba Binary Pump G1312A (Agilent) con detector de diodos UV/Vis G1315B (Agilent) y detector Agilent G1956B (SL) MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 20–85% (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantenido durante 1 min al 85% (B) (III) reducción del 20–85% (B) en un gradiente lineal de 0,2 min (IV) mantenido durante 3,8 min al 20% (B).
- 15
- Método C: Gradiente: 4,2 min/ flujo: 2 ml/min 99:01 – 0:100 agua + 0,1% (Vol.) TFA; acetonitrilo + 0,1%( Vol.) TFA; 0,0 a 0,2 min: 99:01; 0,2 a 3,8 min: 99:01→ 0:100; 3,8 a 4,2 min: 0:100; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; longitud de onda: 220 nm.
- 20
- 25

### HPLC quiral analítica

Se realizó la HPLC quiral analítica usando una columna ChiralPak AD-H (250 X 4,6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema Agilent 1100 Series. El método usó un volumen de inyección de 5,0 µL, con una tasa de flujo de 1 mL/min de 100% de metanol durante 15 min a 25 °C, y detección UV a 254 y 280 nm.

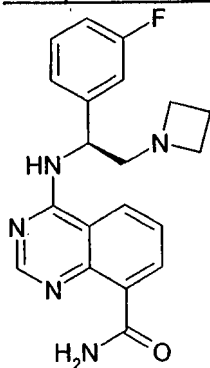
### HPLC preparativa

Se realizó la HPLC preparativa usando ya sea una columna Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD™ 10 µM (30 X 250 mm) o una columna Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 µM (30 X 250 mm). Las columnas se usaron a una velocidad de flujo de 60 mL/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra (10 mL) y un detector ISCO UA-6 UV/Vis. La fase móvil se quitó de dos reservorios de solvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de grado HPLC. Una corrida preparativa típica usó un gradiente lineal (por ejemplo, 0-60 % de solvente B durante 60 min).

### Ejemplos

Los ejemplos de trabajo presentados más abajo pretenden ilustrar las formas de realización particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de modo alguno.

#### Compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (I)



20 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (1)

61  
81

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5,6

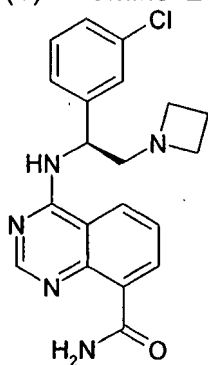
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 70

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 22

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 45

5 Relación de inhibición de Aurora B / p70S6K: 28

El Ejemplo 1 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-fenil)-etanol. LC-MS [366 (M+1)]



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (2)

10

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 16

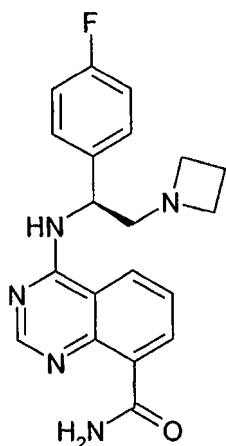
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 10

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 47

15 El Ejemplo 2 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de

(S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol. LCMS [381,9 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,91 (2H), 2,75 (1H), 2,95 (1H), 3,15 (4H), 5,43 (1H), 7,30 (2H), 7,50 (1H), 7,68 (1H), 7,79 (1H), 7,98 (1H), 8,53 (1H), 8,54 (2H), 8,58 (1H), 10,30 (1H).

92  
22



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (3)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 7,8

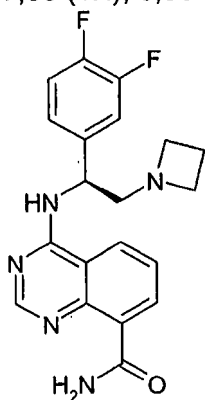
5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 103

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 23

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 41

El Ejemplo 3 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [366,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)

10 1,92 (2H), 2,71 (1H), 2,99 (1H), 3,14 (4H), 5,44 (1H), 7,14 (2H), 7,49 (2H), 7,67 (1H), 7,83 (1H), 8,53 (1H), 8,57 (1H), 8,73 (2H), 10,34 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (4)

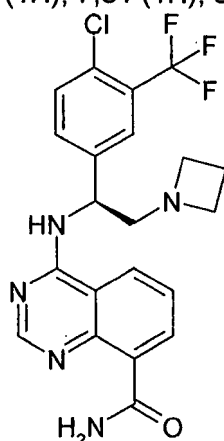
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,2

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 74

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 4,1

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 56

- 5 El Ejemplo 4 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,92 (2H), 2,75 (1H), 2,93 (1H), 3,15 (4H), 5,43 (1H), 7,34 (2H), 7,53 (1H), 7,68 (1H), 7,81 (1H), 8,58 (4H), 10,30 (1H).



- 10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (5)

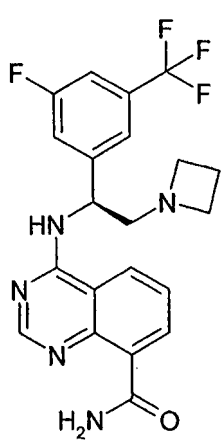
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0,9

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 11

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 1,4

- 15 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 100

El Ejemplo 5 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [450,10 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,92 (2H), 2,74 (1H), 2,94 (1H), 3,15 (4H), 5,45 (1H), 7,67 (2H), 7,76 (1H), 7,78 (1H), 7,79 (1H), 8,54 (3H), 8,75 (1H), 10,27 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (6)

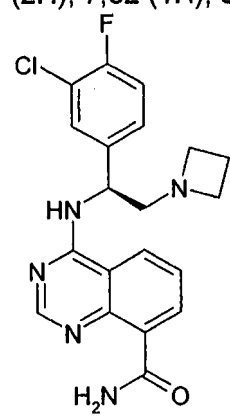
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,3

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 98

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 9,1

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 270

El Ejemplo 6 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [434,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,92 (2H), 2,73 (1H), 2,93 (1H), 3,19 (4H), 5,51 (1H), 7,51 (1H), 7,70 (2H), 7,82 (1H), 8,54 (3H), 8,73 (1H), 10,27 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (7)

15 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,3

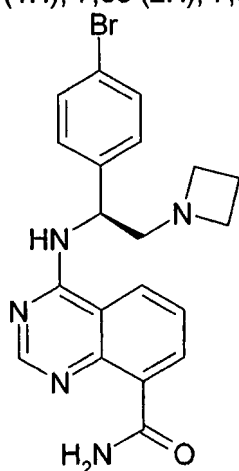
63  
65

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 1,3

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 12

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 58

El Ejemplo 7 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de  
5 (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN  
(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,91 (2H), 2,72 (1H), 2,94 (1H), 3,16 (4H), 5,41 (1H), 7,38 (1H), 7,47  
(1H), 7,68 (2H), 7,81 (1H), 8,58 (4H), 10,29 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-  
10 carboxílico (8)

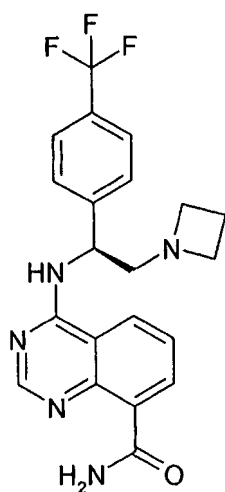
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,6

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 39

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 48

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 65

15 El Ejemplo 8 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de  
(S)-2-amino-2-(4-bromo-fenil)-etanol. LCMS [427,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (9)

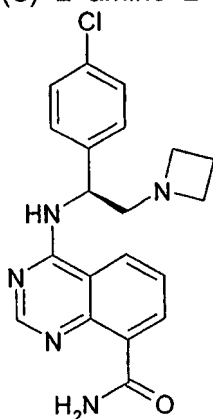
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0,8

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 10,0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 17

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 260

El Ejemplo 9 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [416,15 (M+1)].



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (10)

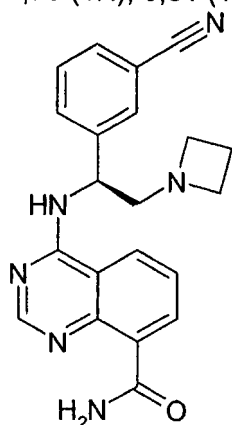
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 36

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 21

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 43

El Ejemplo 10 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de  
5 (S)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-etanol. LCMS [382,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,91 (2H), 2,71 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (4H), 5,40 (1H), 7,36 (2H), 7,46 (2H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 8,51 (1H), 8,57 (1H), 8,62 (2H), 10,30 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(3-cianofenil)-etilamino]-quinazolin-8-  
10 carboxílico (11)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3,3

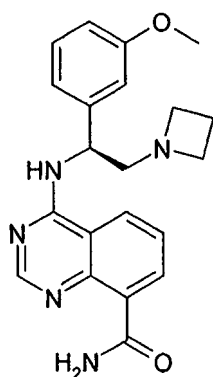
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 382

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 270

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 690

15 El Ejemplo 11 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de 3-((S)-1-amino-2-hidroxi-etil)-benzonitrilo. LCMS [373,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,9200 (2H), 2,7371 (1H), 2,9724 (1H), 3,1720 (4H), 5,4625 (1H), 7,5225 (1H), 7,7136 (2H), 7,7961 (2H), 7,9454 (1H), 8,5327 (1H), 8,5828 (1H), 8,6154 (1H), 8,7316 (1H), 10,2982 (1H).

68  
54



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (12)

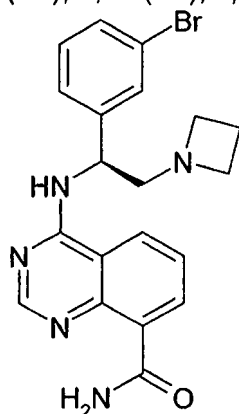
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4,4

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 204

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 250

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 67

El Ejemplo 12 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-metoxi-fenil)-etanol. LCMS [373,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,92 (2H), 2,69 (1H), 2,98 (1H), 3,16 (4H), 3,72 (3H), 5,44 (1H), 6,81 (1H), 7,03 (2H), 7,23 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 8,52 (2H), 8,67 (2H), 10,34 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (13)

15 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0,3

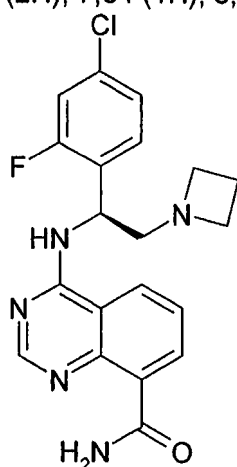
Cell  
69

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 25,0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 5

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 17

El Ejemplo 13 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de  
5 (S)-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etanol. LCMS [427,10 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,91 (2H), 2,75 (1H), 2,97 (1H), 3,15 (4H), 5,41 (1H), 7,25 (1H), 7,45 (2H), 7,67 (2H), 7,84 (1H), 8,53 (1H), 8,54 (1H), 8,61 (1H), 8,63 (1H), 10,31 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-fluoro-4-clorofenil)-etilamino]-  
10 quinazolin-8-carboxílico (14)

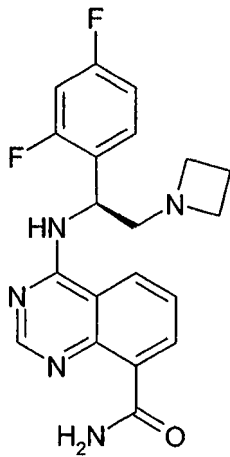
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 86,0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 25

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 69

15 El Ejemplo 14 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de  
(S)-2-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN  
(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,93 (2H), 2,71 (1H), 2,99 (1H), 3,15 (4H), 5,62 (1H), 7,23 (1H), 7,39  
(1H), 7,54 (1H), 7,68 (1H), 7,82 (1H), 8,53 (1H), 8,58 (1H), 8,69 (2H), 10,27 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (15)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 6

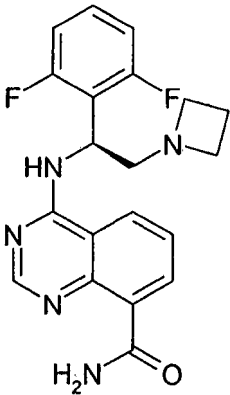
5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 144

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 84

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 200

El Ejemplo 15 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,4-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,92 (2H), 2,69 (1H), 2,99 (1H), 3,17 (4H), 5,66 (1H), 7,04 (1H), 7,21 (1H), 7,56 (1H), 7,69 (1H), 7,84 (1H), 8,53 (1H), 8,53 (1H), 8,63 (2H), 10,29 (1H).

10



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,6-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (16)

7A  
9C

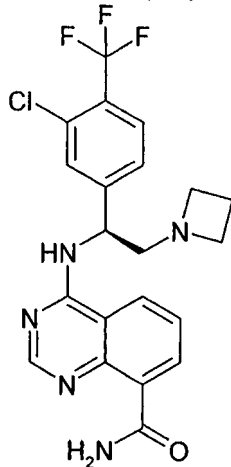
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 183

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 91

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 170

- 5 El Ejemplo 16 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,6-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,92 (2H), 2,69 (1H), 2,99 (1H), 3,17 (4H), 5,65 (1H), 7,01 (2H), 7,31 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 8,53 (1H), 8,56 (1H), 8,71 (2H), 10,27 (1H).



- 10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (17)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,3

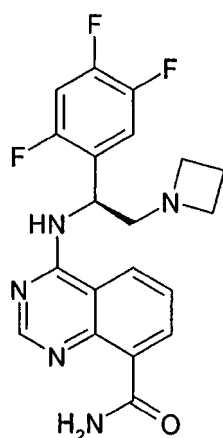
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 8

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 3,7

- 15 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 130

El Ejemplo 17 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [450,10 (M+1)].

72  
92



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (18)

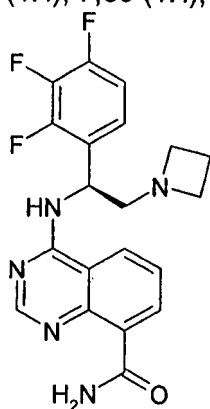
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3,8

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 85,0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 36

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 220

El Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,4,5-trifluorofenil)etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,93 (2H), 2,72 (1H), 2,96 (1H), 3,17 (4H), 5,66 (1H), 7,55 (1H), 7,69 (1H), 7,70 (1H), 7,85 (1H), 8,55 (1H), 8,56 (2H), 10,28 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,3,4-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (19)

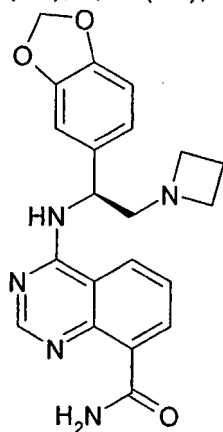
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 62,0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 23

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 360

- 5 El Ejemplo 19 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,3,4-tri-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,91 (2H), 2,75 (1H), 2,99 (1H), 3,16 (4H), 5,66 (1H), 7,26 (1H), 7,37 (1H), 7,77 (1H), 7,84 (1H), 8,55 (2H), 8,71 (1H), 8,79 (1H), 10,26 (1H).



- 10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(1-benzo[1,3]dioxol)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (20)

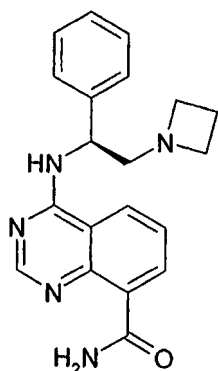
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,7

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 68

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 120

- 15 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 300

El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etanol. LCMS [392,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,92 (2H), 2,68 (1H), 2,97 (1H), 3,13 (4H), 5,38 (1H), 5,95 (2H), 6,84 (1H), 6,90 (1H), 7,06 (1H), 7,66 (1H), 7,84 (1H), 8,54 (m, 4H), 10,35 (1H).

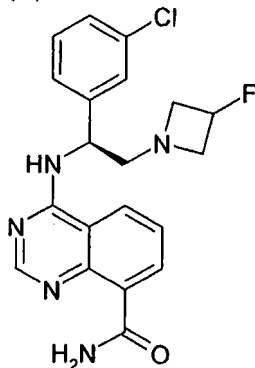


Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-phenylethylamino]quinazolin-8-carboxílico (21)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 11

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 3100

- 5 El Ejemplo 21 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-phenylethanol. LCMS [348,20 (M+1)].



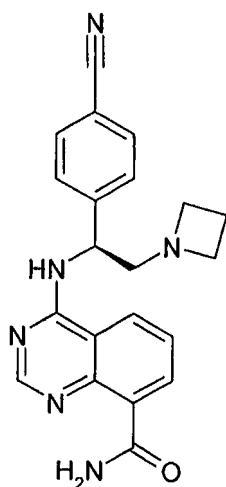
Amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(3-clorofenil)etilamino]quinazolin-8-carboxílico (22)

- 10 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 324

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 72

El Ejemplo 22 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol y 3-F-azetidina. LCMS [399,9 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-ciano-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (23)

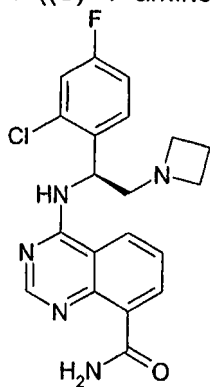
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,3

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 29

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 11

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 150

El Ejemplo 23 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de 4-((S)-1-amino-2-hidroxi-etil)-benzonitrilo. LCMS [373,20 (M+1)].



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (24)

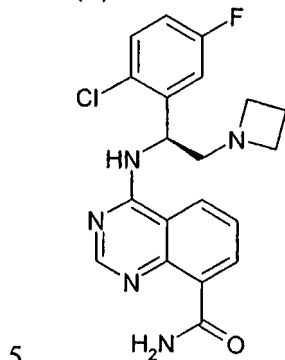
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 8,7

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 1030

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 77

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 107

El Ejemplo 24 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (25)

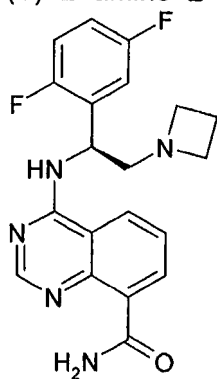
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3,1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 486,0

10 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 370

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 259

El Ejemplo 25 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)].



15 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,5-di-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (26)

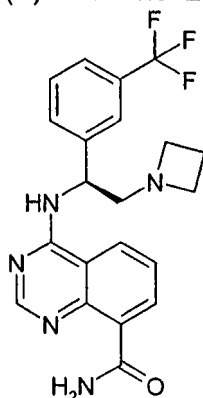
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 359

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 98

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 230

- 5 El Ejemplo 26 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,5-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (27)

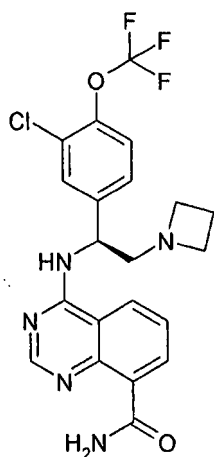
- 10 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 56,0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 5,6

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 180

- 15 El Ejemplo 27 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-trifluoro-fenil)-etanol. LCMS [416,10 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (dd, J = 7,5, 1,4, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,3, 1,4, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 3H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,52 (d, J = 37,9, 2H), 2,40 – 2,26 (m, 2H).



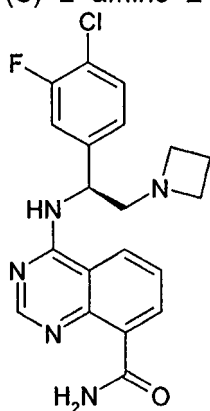
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (28)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,4

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 61,0

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 690

El Ejemplo 28 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etanol. LCMS [466,10 (M+1)].



10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (29)

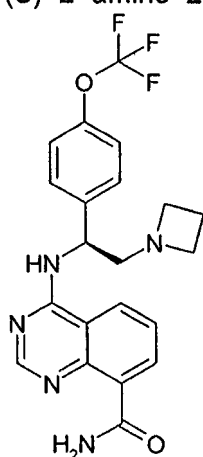
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,6

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 19,0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7,7

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 75

El Ejemplo 29 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [466,10 (M+1)].



- 5 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (30)

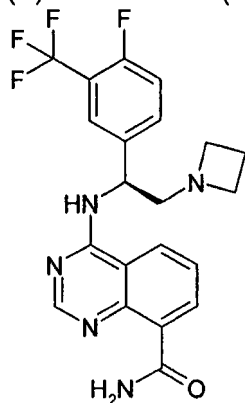
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,7

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 199

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 187

- 10 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 370

El Ejemplo 30 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanol. LCMS [432,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-

quinazolin-8-carboxílico (31)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,4

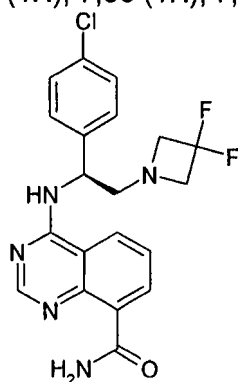
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 28

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7,3

5 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 285

El Ejemplo 31 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [434,20 (M+1)].

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 2,33 (2H), 3,78 (2H), 4,02 (3H), 4,42 (1H), 5,93 (1H), 7,54 (1H), 7,56 (1H), 7,72 (1H), 7,86 (1H), 8,57 (3H), 9,07 (1H), 10,14 (2H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloroo-fenil)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (32)

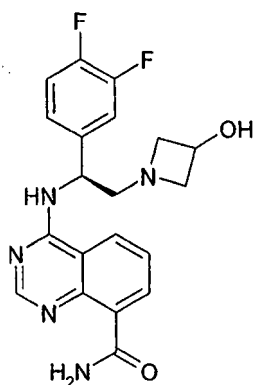
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 42

pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

15 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 340

El Ejemplo 32 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-etanol y 3,3'-di-fluoro azetidina. LCMS [418,10 (M+1)].

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 3,10-3,50(6H), 5,50 (1H), 7,40 (2H), 7,7 (1H), 7,80 (1H), 8,75 (5H), 10,20 (1H).

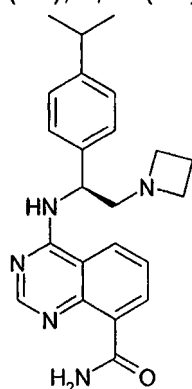


Amida del ácido 4-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (33)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4,6

5 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 210

El Ejemplo 33 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4-di-fluoro-fenil)-etanol y 3-hidroxiazetidina. LCMS [400,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, ppm) 2,90 (3H), 3,18 (1H), 3,60 (2H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,20 (2H), 7,35 (1H), 7,65 (1H), 8,5 (2H), 8,65 (1H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (34)

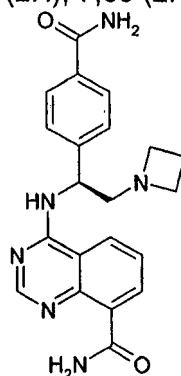
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0,8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 63

15 El Ejemplo 34 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-isopropil-fenil)-etanol. LCMS [390,20 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>,

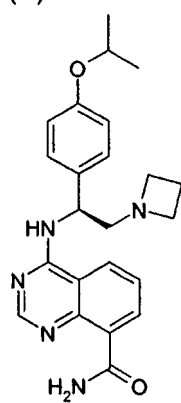
82  
102

ppm) 1,16 (6H), 1,90 (2H), 2,69 (1H), 2,81 (1H), 2,86 (1H), 3,14 (4H), 5,42 (1H), 7,18 (2H), 7,35 (2H), 7,66 (1H), 7,82 (1H), 8,52 (1H), 8,56 (1H), 8,67 (2H), 10,35 (1H).



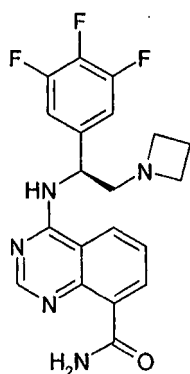
- 5 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-carbamoylfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (35)  
 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 8,6  
 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 577

El Ejemplo 35 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-carbamoylfenil)-etanol. LCMS [391,20 (M+1)].



- 10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropoxyfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (36)  
 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 400  
 pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

- 15 El Ejemplo 36 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-isopropoxy-fenil)-etanol. LCMS [406,20 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (37)

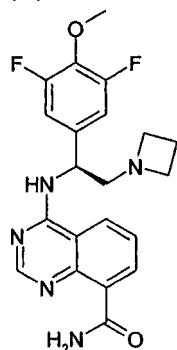
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,8

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 130

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 25

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 200

El Ejemplo 37 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)-etanol. LCMS [402,20 (M+1)].



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (38)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,8

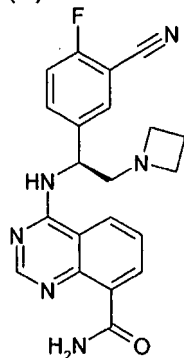
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 113

15 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 140

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 280

59  
104

El Ejemplo 38 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etanol. LCMS [414,20 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (39)

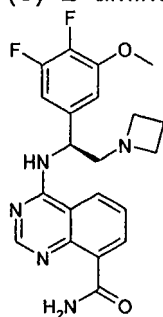
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 246

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 83

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 650

10 El Ejemplo 39 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-ciano-4-fluorofenil)-etanol. LCMS [391,20 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (40)

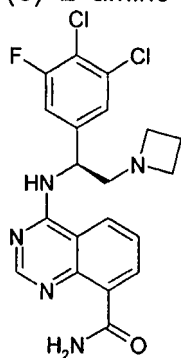
15 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 130

pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

Akt1 IC<sub>50</sub> [uM]: >1

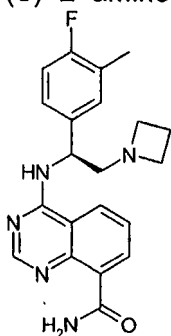
Aurora B IC<sub>50</sub> [uM]: >1

El Ejemplo 40 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etanol. LCMS [414,25 (M+1)].



- 5 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (41)

El Ejemplo 41 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etanol. LCMS [434,20 (M+1)].



- 10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (42)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,6

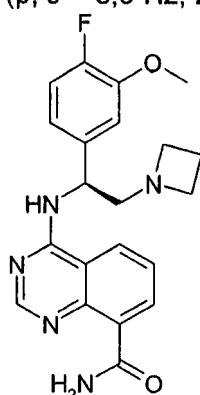
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 32

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 23

- 15 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 120

El Ejemplo 42 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)etanol. LCMS [380,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

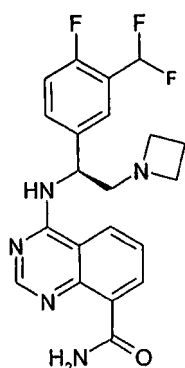
- DMSO)  $\delta$  10,33 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 8,65 (dd,  $J = 11,3, 4,4$  Hz, 2H), 8,59 (dd,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 7,67 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 2H), 7,13 – 7,00 (m, 1H), 5,42 (dd,  $J = 13,8, 8,8$  Hz, 1H), 3,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 4H), 2,99 (dd,  $J = 11,8, 9,3$  Hz, 1H), 2,71 (dd,  $J = 11,9, 5,4$  Hz, 1H), 2,22 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 1,92 (p,  $J = 6,9$  Hz, 2H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (43)

- IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4  
10 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 484  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 21  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 69

- El Ejemplo 43 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanol. LCMS [396,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,32 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,70 – 8,50 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 11,3, 8,4$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 5,45 (dd,  $J = 13,9, 8,5$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 4H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,72 (dd,  $J = 11,9, 5,2$  Hz, 1H), 1,91 (p,  $J = 6,9$  Hz, 2H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (44)

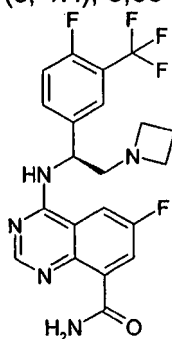
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,7

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 41

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7,3

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 75

El Ejemplo 44 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)etanol. LCMS [416,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,70 – 8,49 (m, 2H), 7,89 – 7,64 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 11,1, 7,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,60 – 2,72 (m, 9H), 1,97 (s, 2H).



15 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-6-fluoro-quinazolin-8-carboxílico (45)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,5

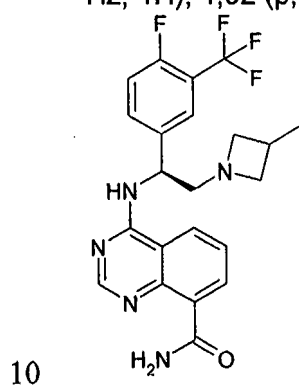
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 33

965  
108

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 5,9

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 290

El Ejemplo 45 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando el derivado de 6-fluoro de D. LCMS [452,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,58 – 8,48 (m, 2H), 8,33 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 1H), 5,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 14,9, 7,1 Hz, 4H), 3,06 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 1,92 (p, J = 6,9 Hz, 2H).



Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (46)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4,9

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 427

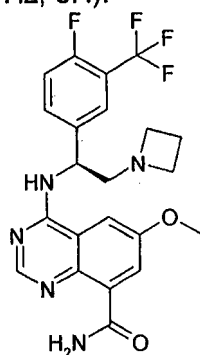
15 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7,5

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 390

El Ejemplo 46 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 3-metilazetidina. LCMS [448,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 8,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 15,9, 7,8 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 2H),

20

3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 2H), 2,39 (tt,  $J = 16,8, 8,5$  Hz, 1H), 1,05 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-6-

5 metoxi-quinazolin-8-carboxílico (47)

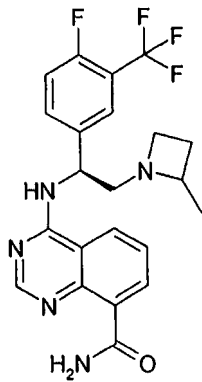
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,2

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 27

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 1,5

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 200

- 10 El Ejemplo 47 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando el derivado de 6-metoxi de D. LCMS [464,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,34 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 3H), 7,54 – 7,41 (m, 1H), 5,51 (dd,  $J = 14,4, 8,0$  Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,20 (dq,  $J = 17,2, 6,8$  Hz, 5H), 3,02 (dd,  $J = 11,9, 8,8$  Hz, 1H), 2,84 (dd,  $J = 11,9, 6,1$  Hz, 1H), 1,94 (p,  $J = 6,9$  Hz, 2H).
- 15



Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (48)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3

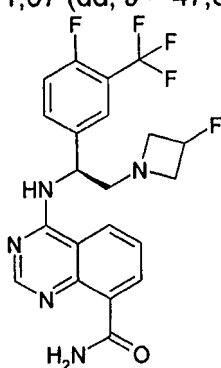
5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 391

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 11

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 120

El Ejemplo 48 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 2-metilazetidina. LCMS

10 [448,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 29,4, 7,8 Hz, 1H), 8,60 (ddd, J = 8,7, 7,9, 1,7 Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 1H), 5,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 3,03 – 2,61 (m, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 15,8, 8,6 Hz, 1H), 1,07 (dd, J = 47,8, 6,0 Hz, 3H).



15

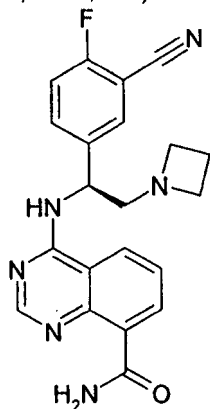
Amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (15)

etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (49)IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 116

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 165 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 540

El Ejemplo 49 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 3-fluoroazetidina. LCMS [452,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 – 8,50 (m, 3H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 1H), 5,54 (dd, J = 14,0, 8,5 Hz, 1H), 5,24 – 4,99 (m, 1H), 3,58 (ddd, J = 24,2, 15,2, 6,9 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 11,9, 9,2 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H).



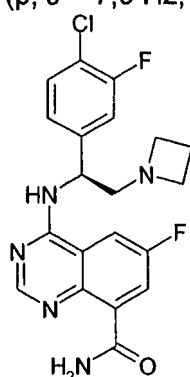
15 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (50)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 246

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 8320 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 650

El Ejemplo 50 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-5-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorobenzonitrilo. LCMS [391,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,51 – 5,35 (m, 1H), 3,25 – 3,08 (m, 4H), 2,95 (dt, J = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 11,9, 6,2 Hz, 1H), 1,92 (p, J = 7,0 Hz, 2H).



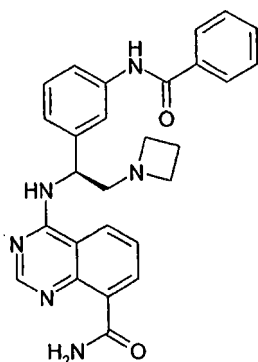
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-fluoro-quinazolin-8-carboxílico (51)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 64

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 54

El Ejemplo 51 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol y usando el derivado de 6-fluoro del compuesto D. LCMS [418,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,13 (s, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 2H).



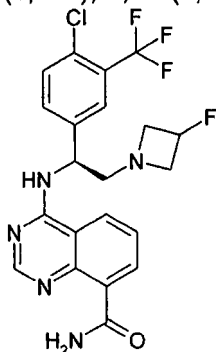
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (52)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 440

5 Aurora B IC<sub>50</sub> [uM]: >10

El Ejemplo 52 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-N-(4-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzamida. LCMS [467,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 – 7,45 (m, 5H), 5,86

10 (s, 1H), 3,91 (s, 5H), 3,55 (d, J = 48,2 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (53)

El Ejemplo 53 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de

15 (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 3-fluoroazetidina. LCMS [468,2 (M+1)].

### Actividad biológica

#### Ensayo enzimático P70S6K

Se diluyeron compuestos inhibidores de P70S6K y se plaquearon en placas de 96 cavidades. Una mezcla de reacción incluyendo los siguientes componentes se añadió  
5 luego a la placa con compuesto para iniciar la reacción enzimática; P70S6K (3 nM, mutante de T412E, Millipore) se mezcló con 24  $\mu$ M de ATP en un tampón de ensayo con 100 mM de Hepes (pH 7,5), 5 mM de  $MgCl_2$ , 1 mM de DTT, 0,015% de Brij y 1  $\mu$ M de sustrato peptídico FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia proteica ribosomal S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). La  
10 reacción se incubó durante 90 min a 25 °C, antes de la adición de 10 mM de EDTA para detener la reacción. La proporción de sustrato y producto (fosforilado) peptídico se analizó en un Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de -1,4 psi y voltajes corriente arriba y corriente abajo de -3000 y -700, respectivamente. Los picos de producto se resolvieron antes de los picos del sustrato en los cromatogramas resultan-  
15 tes.

Para evaluar el potencial de inhibición de los compuestos, se determinaron los valores de  $IC_{50}$ , tal como se muestra en la sección de síntesis químicas anterior.

#### Ensayo de actividad celular

Se cultivaron células MDA-MB-468 en DMEM que contenía glutamina suplementada con 10% de suero bovino fetal (FBS) y 1X antibióticos. Las células se mantuvieron  
20 por división 1:3 dos veces por semana.

Para el ensayo, las células se plaquearon la tarde anterior a una densidad de 4000 células por cavidad en placas de 384 cavidades revestidas con poliD lisina. Las células se incubaron durante la noche (16 a 20 horas) en medio de crecimiento. Los  
25 compuestos con una concentración apropiada se añadieron a las cavidades y se incubaron durante 2 h. Los controles incluían: i) no primario, ii) isotipo de conejo, iii) yoduro

de propidio (rojo) solo y iv) anticuerpo anti-fosfo-S6 solo (sólo verde). Las células se fijaron luego en 4% de paraformaldehído durante 15 – 20 minutos a temperatura ambiente, luego se lavaron 3 x 80 ul con PBS.

Se añadieron 50 ul de suero de cabra normal al 10% (NGS) con 0,2% de Triton X 100 en PBS y se incubaron durante 30 a 60 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó el anticuerpo anti-fosfo-S6 1:800 2% con NGS en 0,2% de Triton X-100 y se añadieron 30 ul a las cavidades apropiadas. Las cavidades se incubaron durante la noche a 4 grados Celsius.

Luego se lavaron las cavidades con 3 x 80 uL de PBS. El anticuerpo con rótulo secundario verde fluorescente (Alexa Fluor® 488 F(ab')<sub>2</sub> fragmento de cabra anti-conejo IgG (H+L)), se diluyó 1:1500 en 2% de NGS con 0,2% de Triton X-100, y se añadieron 30 ul a las cavidades apropiadas que luego se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se lavaron con 4 x 80 ul de PBS. Se diluyó el yoduro de propidio (detención 1,5 mM) 1:1000 en PBS, y se añadieron 50 ul a las cavidades apropiadas y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. El yoduro de propidio no se lavó. Las placas se leyeron en el Acumen Explorer.

Se determinaron poblaciones celulares rojas y verdes usando controles. Luego se contó la cantidad de células verdes (pS6) y la cantidad total de células (rojas) y se calculó el porcentaje de células verdes. Los datos de células positivas en % se representan en una escala de log respecto de la concentración de compuestos y los valores de IC50 se calcularon a partir de las curvas de dosis-respuesta.

#### **Ensayo de Aurora B quinasa**

Para medir la actividad inhibidora de los inhibidores de Aurora B en el Caliper Life Sciences LC3000, un instrumento de manipulación de líquido TTP Mosquito se usó para colocar 0,25 ul de la concentración apropiada de inhibidor en 100% de DMSO (para el

cálculo de una curva de dosis-respuesta) en cada cavidad de una placa de 384 cavidades. A esta reacción, se añadieron componentes hasta un volumen final de 25  $\mu$ l: 0,1 ng/ $\mu$ l de GST-Aurora B (1-344 aminoácidos) (Carna Biosciences 05-102. Fusión GST N-terminal con INCEP con rótulo tag, número de acceso Q96GD4).

- 5 10  $\mu$ M de ATP (Fluka, 02055)  
1 mM de DTT (Sigma, D0632)  
1 mM de  $MgCl_2$  (Sigma, M1028)  
1  $\mu$ M de sustrato peptídico (secuencia FITC-LRRASLG-(CONH<sub>2</sub>), sintetizado por Tufts Peptide Synthesis Service.
- 10 100 mM de HEPES pH 7,5 (Calbiochem, 391338)  
0,015% de Brij-35 (Sigma, B4184)

La reacción se incubó durante 90 min a 25 °C, y luego se detuvo por adición de 70  $\mu$ l de tampón de detención (100 mM de HEPES pH 7,5, 0,015% de Brij-35, 10 mM de EDTA (Sigma, E7889)).

- 15 La placa se leyó en un Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad Off-Chip, usando los siguientes parámetros para un 12-sipper chip: presión de control -1,8 psi, voltaje corriente arriba -2700, voltaje corriente abajo -1000. Estas condiciones causaron que el sustrato no fosforilado y el producto peptídico fosforilado se resolvieran como picos separados, lo que permitió una medición directa
- 20 del porcentaje de conversión del sustrato en producto. El porcentaje de conversión de representó respecto de la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoideal de dosis-respuesta, de la cual se calculó una IC<sub>50</sub> usando XLFit para Microsoft Excel.

#### **Ensayo de AKT/PKB quinasa**

- 25 A fin de medir la inhibición de de AKT en el Caliper Life Sciences LC3000, se usó un instrumento de manipulación de líquido TTP Mosquito para colocar 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en 100% de DMSO (para un cálculo de la curva de

dosis-respuesta) en cada cavidad de una placa de 384 cavidades. A esta reacción, se añadieron componentes hasta un volumen final de 12,5  $\mu$ l:

0,1 ng/ $\mu$ l de His-AKT (longitud total) (Invitrogen, Parte # P2999, Lote # 641228C)

160  $\mu$ M de ATP (Fluka, 02055)

5 1 mM de DTT (Sigma, D0632)

1 mM de  $MgCl_2$  (Sigma, M1028)

1  $\mu$ M de sustrato peptídico (secuencia FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH<sub>2</sub>), sintetizado por Tufts Peptide Synthesis service.

100 mM de HEPES pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

10 0,015 % de Brij-35 (Sigma, B4184)

La reacción se incubó durante 90 min a 25 °C, y luego se detuvo por adición de 70  $\mu$ l de tampón de detención (100 mM de HEPES pH 7,5, 0,015% de Brij-35, 10 mM de EDTA (Sigma, E7889)).

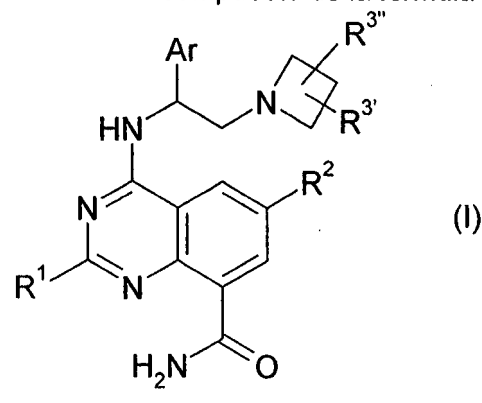
La placa se leyó en un Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad Off-Chip, usando los siguientes parámetros para un 12-sipper chip: presión de control -2,3 psi, voltaje corriente arriba -500, voltaje corriente abajo -3000.

Estas condiciones causaron que el sustrato no fosforilado y el producto peptídico fosforilado se resolvieran como picos separados, lo que permitió una medición directa del porcentaje de conversión del sustrato en producto. El porcentaje de conversión de representó respecto de la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoideal de dosis-respuesta, de la cual se calculó una IC<sub>50</sub>.

9/8  
118

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



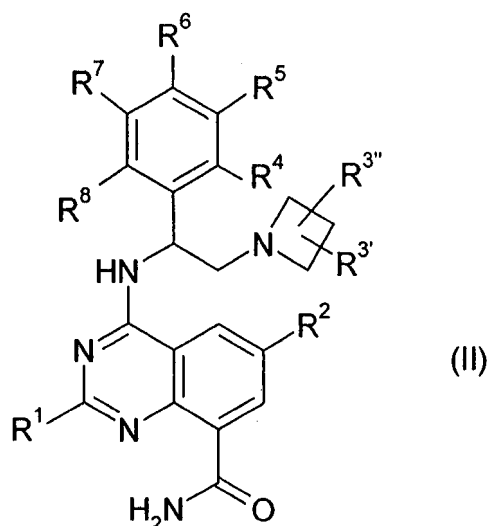
- y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de
- 5 cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:
- R<sup>1</sup> es H o LA;
- R<sup>2</sup> es Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, CONH<sub>2</sub> o A;
- R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup> son, de modo independiente, H, LA o Hal,
- 10 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, Ar1, OH, SH, OA, O(Ar1), NH<sub>2</sub>, NHA, NH(Ar1), NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONH(Ar1),
- 15 CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>(Ar1), COA, CO(Ar1), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>(Ar1) y/o SO<sub>2</sub>Hal, y en donde un átomo de N del anillo puede estar sustituido con un átomo de O para formar un grupo de N-óxido, y en donde en el caso de un ciclo aromático bicíclico en los dos anillos puede estar parcialmente saturado,
- 20 Ar1 es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar susti-

tuido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH<sub>2</sub>, CONH(LA), CON(LA)<sub>2</sub>, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(LA) y/o SO<sub>2</sub>Hal,

- 5    A    es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y en donde uno o dos grupos
- 10    CH<sub>3</sub> pueden estar reemplazados por OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> o CN,
- LA    es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, y
- 15
- Hal    es F, Cl o Br.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se define por la fórmula (II),

100  
120



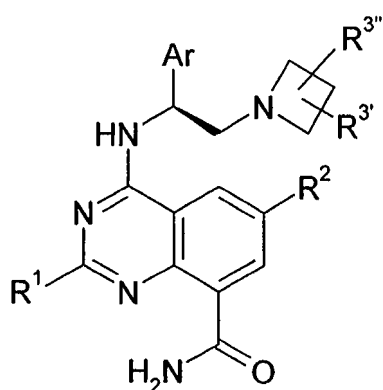
y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

en donde:

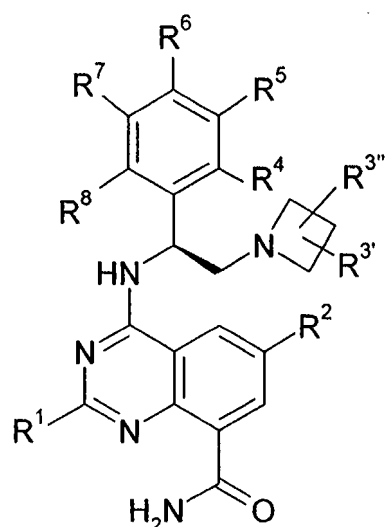
- 5  $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  son, de modo independiente, H, Hal, LA, OH, SH, O(LA),  $NH_2$ ,  $NH(LA)$ ,  $N(LA)_2$ ,  $NO_2$ , CN, OCN, SCN, COOH,  $COO(LA)$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH(LA)$ ,  $CON(LA)_2$ ,  $NHCO(LA)$ ,  $NHCONH(LA)$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHSO_2(LA)$ ,  $CO(LA)$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2(LA)$  o  $SO_2Hal$ ,
- $R^5, R^6$  pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un
- 10 sistema de anillos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O o S, en donde el ciclo formado por  $R^5$  y  $R^6$  puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,
- 15 uno de  $R^5, R^6, R^7$  puede ser Ar1, O(Ar1), NH(Ar1),  $CONH(Ar1)$ ,  $NHCO(Ar1)$ ,  $NHCONH(Ar1)$ ,  $NHSO_2(Ar1)$ ,  $CO(Ar1)$  o  $SO_2(Ar1)$ , mientras que los otros dos de  $R^5, R^6, R^7$  no son Ar1, O(Ar1), NH(Ar1),  $CONH(Ar1)$ ,  $NHCO(Ar1)$ ,  $NHCONH(Ar1)$ ,  $NHSO_2(Ar1)$ ,  $CO(Ar1)$  o  $SO_2(Ar1)$ ,

y los demás sustituyentes tienen los significados indicados para la fórmula (I).

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que se define por las fórmulas (I') o (II'),



(I')



(II')

5 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde todos los sustituyentes tienen los significados indicados para las fórmulas (I) o (II).

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, que se ajusta las fórmulas (II) o (II') o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula (II), pero en donde

en la subfórmula 1

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN,

15  $C(Hal)_3, OC(Hal)_3,$

en la subfórmula 2

$R^1, R^2$  son H,

en la subfórmula 3

- $R^{3'}$ ,  $R^{3''}$  son, de modo independiente, H, OH o F,  
en la subfórmula 4
- $R^4$ ,  $R^8$  son, de modo independiente, H, F o Cl,  
en la subfórmula 5
- 5  $R^5$ ,  $R^7$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, CN, metoxi o  $CF_3$ ,  
en la subfórmula 6
- $R^5$ ,  $R^6$  forman, junto con el grupo fenilo al que están unidos, benzo-1,2-dioxolilo,  
del cual el átomo de carbono que une en puente a los dos átomos de oxígeno puede no  
estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con F o metilo,
- 10 en la subfórmula 7
- $R^6$  es H, F, Cl o  $CF_3$ ,  
en la subfórmula 8
- $R^5$ ,  $R^6$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ,  
en la subfórmula 9
- 15  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{3''}$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  son H,  
en la subfórmula 10
- $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{3''}$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  son H,  
 $R^5$ ,  $R^6$  son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ,  
en la subfórmula 11
- 20  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{3''}$ ,  $R^4$ ,  $R^8$  son H,  
 $R^5$  es Br, metilo,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ,  
 $R^6$  es F, Cl o  $CF_3$ ,  
 $R^7$  es H o F,  
en la subfórmula 12
- 25  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^8$  son H,  
 $R^{3'}$  es F o metilo,

103  
123

- R<sup>3''</sup> es H,  
R<sup>5</sup> es Br, metilo, CHF<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>,  
R<sup>6</sup> es F, Cl o CF<sub>3</sub>,  
R<sup>7</sup> es H o F.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 10 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 15 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 20 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 25 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

104  
124

- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cianofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 5 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-fluoro-4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 10 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,6-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 15 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,3,4-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(1-benzo[1,3]dioxol)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 20 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-fenil-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-ciano-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 25 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamino]-

- quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,5-di-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 5 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 10 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 15 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloroo-fenil)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 20 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-carbamoilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 25 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-

- carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-etilamino]-
- 5 quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 10 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-
- 15 quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-6-fluoro-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 20 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-6-metoxi-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-
- 25 etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-etilamino]-

107  
127

quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-fluoro-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-benzoilamino-fenil)-etilamino]-  
5 quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para usar como un medicamento.

20 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para tratar enfermedades hiperproliferativas.

25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal,

108  
128

dolor, hiperplasia benigna de piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades cutáneas seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades cutáneas seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

12. Un método para tratar enfermedades hiperproliferativas, que comprende la administración a un sujeto de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades cutáneas seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangio-

129

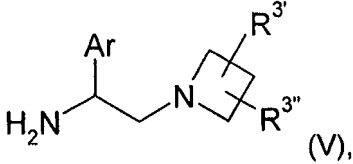
ma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

14. Set (kit) que consiste en envases separados de

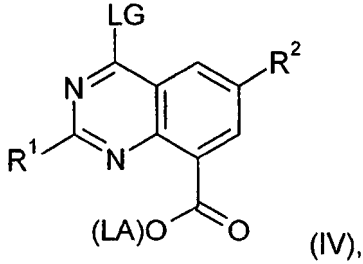
- a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

15. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en donde LG es un grupo saliente, y los demás sustituyentes tienen un significado definido para la fórmula (I) en la reivindicación 1,

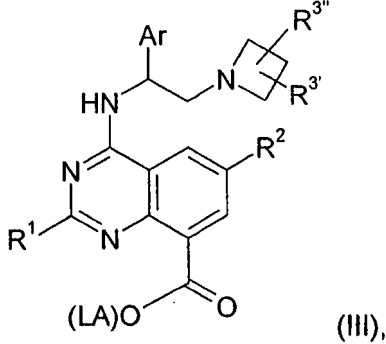
en donde un compuesto de la fórmula (V)



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)



15 para obtener un compuesto de éster carboxílico de la fórmula (III),



que luego se convierte en un compuesto de carboxamida de la fórmula (I).

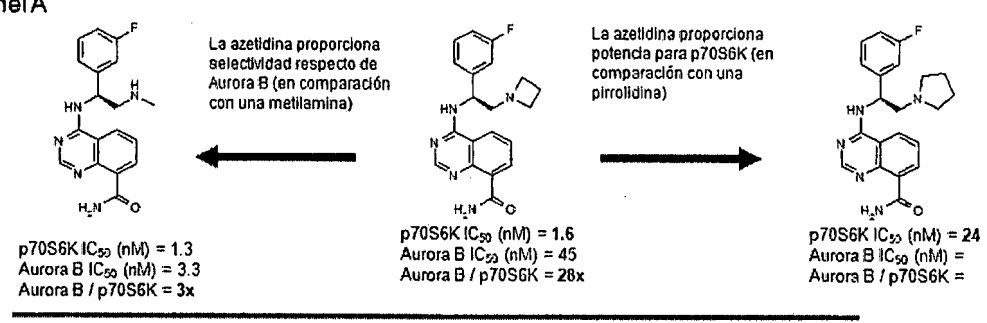
110  
130

RESUMEN

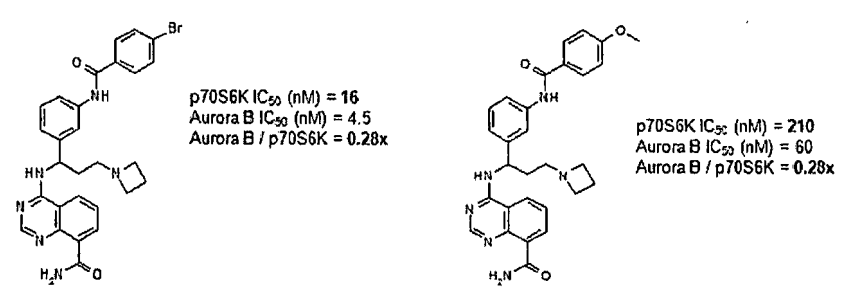
La invención proporciona nuevos compuestos de quinazolincarboxamida azetidina de acuerdo con la fórmula (I) y su uso para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

Fig.1

Panel A



Panel B



Los compuestos con etilazetidina no son potentes contra p70S6K y son selectivos para Aurora B.

## Quinazoline Carboxamide Azetidines

### *Field of the invention*

5

The invention relates to a series of quinazoline carboxamide azetidine compounds that are useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer, in mammals. Also encompassed by the present invention is the use of such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases in mammals, especially humans, and

10 pharmaceutical compositions containing such compounds.

### *Summary of the related art*

Protein kinases constitute a large family of structurally related enzymes that are responsible for the control of a wide variety of signal transduction processes within the cell (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). The kinases may be categorized into families by the substrates they phosphorylate (e.g., protein-tyrosine, protein-serine/threonine, lipids, etc.).

15  
20 Sequence motifs have been identified that generally correspond to each of these kinase families (e.g., Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

25 Protein kinases may be characterized by their regulation mechanisms. These mechanisms include, for example, autophosphorylation, transphosphorylation by other kinases, protein-protein interactions, protein-lipid interactions, and protein-polynucleotide interactions. An individual protein kinase may be regulated by more than one mechanism.

30 Kinases regulate many different cell processes including, but not limited to, proliferation, differentiation, apoptosis, motility, transcription, translation and other signalling processes, by adding phosphate groups to target proteins. These phosphorylation events act as molecular on/off switches that can modulate or regulate the target protein biological function. Phosphorylation of target proteins occurs in response to a variety of extracellular signals (hormones, neurotransmitters, growth and differentiation factors, etc.), cell cycle events, environmental or nutritional stresses, etc. The appropriate protein

kinase functions in signalling pathways to activate or inactivate (either directly or indirectly), for example, a metabolic enzyme, regulatory protein, receptor, cytoskeletal protein, ion channel or pump, or transcription factor. Uncontrolled signalling due to defective control of protein phosphorylation has been implicated in a number of diseases, including, for example, inflammation, cancer, allergy/asthma, diseases and conditions of the immune system, diseases and conditions of the central nervous system, and angiogenesis.

Protein kinase 70S6K, the 70 kDa ribosomal protein kinase p70S6K (also known as SK6, p70/p85 S6 kinase, p70/p85 ribosomal S6 kinase and pp70S6K), is a member of the AGC subfamily of protein kinases. p70S6K is a serine-threonine kinase that is a component of the phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/AKT pathway. p70S6K is downstream of PI3K, and activation occurs through phosphorylation at a number of sites in response to numerous mitogens, hormones and growth factors. p70S6K activity is also under the control of a mTOR-containing complex (TORC1) since rapamycin acts to inhibit p70S6K activity. p70S6K is regulated by PI3K downstream targets AKT and PKC $\zeta$ . Akt directly phosphorylates and inactivates TSC2, thereby activating mTOR. In addition, studies with mutant alleles of p70S6K that are inhibited by Wortmannin but not by rapamycin suggest that the PI3K pathway can exhibit effects on p70S6K independent of the regulation of mTOR activity.

The enzyme p70S6K modulates protein synthesis by phosphorylation of the S6 ribosomal protein. S6 phosphorylation correlates with increased translation of mRNAs encoding components of the translational apparatus, including ribosomal proteins and translational elongation factors whose increased expression is essential for cell growth and proliferation. These mRNAs contain an oligopyrimidine tract at their 5' transcriptional start (termed 5'TOP), which has been shown to be essential for their regulation at the translational level.

In addition to its involvement in translation, p70S6K activation has also been implicated in cell cycle control, neuronal cell differentiation, regulation of cell motility and a cellular response that is important in tumor metastases, the immune response and tissue repair. Antibodies to p70S6K abolish the mitogenic response driven entry of rat fibroblasts into S phase, indicating that p70S6K function is essential for the progression from G1 to S phase in the cell cycle. Furthermore, inhibition of cell cycle proliferation at the G1 to S

phase of the cell cycle by rapamycin has been identified as a consequence of inhibition of the production of the hyperphosphorylated, activated form of p70S6K.

A role for p70S6K in tumor cell proliferation and protection of cells from apoptosis is supported based on its participation in growth factor receptor signal transduction, overexpression and activation in tumor tissues. For example, Northern and Western analyses revealed that amplification of the PS6K gene was accompanied by corresponding increases in mRNA and protein expression, respectively (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

Chromosome 17q23 is amplified in up to 20% of primary breast tumors, in 87% of breast tumors containing BRCA2 mutations and in 50% of tumors containing BRCA1 mutations, as well as other cancer types such as pancreatic, bladder and neuroblastoma (see M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). It has been shown that 17q23 amplifications in breast cancer involve the PAT1, RAD51C, PS6K, and SIGMA1B genes (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375). The p70S6K gene has been identified as a target of amplification and overexpression in this region, and statistically significant association between amplification and poor prognosis has been observed.

Clinical inhibition of p70S6K activation was observed in renal carcinoma patients treated with CCI-779 (rapamycin ester), an inhibitor of the upstream kinase mTOR. A significant linear association between disease progression and inhibition of p70S6K activity was reported.

In response to energy stress, the tumor suppressor LKB1 activates AMPK which phosphorylates the TSC1/2 complex and enables it to inactivate the mTOR/p70S6K pathway. Mutations in LKB1 cause Peutz-Jeghers syndrome (PJS), where patients with PJS are 15 times more likely to develop cancer than the general population. In addition, 1/3 of lung adenocarcinomas harbor inactivating LKB1 mutations.

p70S6K has been implicated in metabolic diseases and disorders. It was reported that the absence of p70S6K protects against age-and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. A role for p70S6K in metabolic diseases and disorders such as

119  
135

obesity, diabetes, metabolic syndrome, insulin resistance, hyperglycemia, hyperaminoacidemia, and hyperlipidemia is supported based upon the findings.

Compounds described as suitable for p70S6K inhibition are disclosed in WO 03/064397,  
5 WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 and WO 10/093419.

In part, aurora kinases modulate a cell's progression through the cell cycle and mitosis.

- 10 Hallmarks of cancer cell physiology are pathological changes to the normal progression through the cell cycle and mitosis. It has been documented that some compounds which inhibit aurora kinases are also associated with impaired chromosome alignment, weakening of the mitotic checkpoint, polyploidy, and subsequent cell death (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268-278). More specifically, inhibition of Aurora B kinase has  
15 been shown to cause neutropenia as dose limiting toxicity in several clinical trials (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268-278). In addition, inhibition of Aurora B kinase can be an off target effect in ATP competitive kinase inhibitors. These Aurora B kinase inhibitors would also be expected to show neutropenia as dose limiting toxicity caused by aurora inhibition and, therefore, have a limited therapeutic window. Moreover, some aurora  
20 kinase inhibitors can also induce polyploidy in normal mammary epithelial cell cultures, thereby, raising the issue of adverse long-term clinical.

- Therefore, it is expected that p70S6K inhibitors which substantially spare or significantly reduce the inhibition of Aurora B kinase hold special promise in the treatment of  
25 hyperproliferative diseases, such as cancer, by reducing neutropenia as dose limiting toxicity and, thereby, improving the therapeutic window for these compounds.

- Furthermore, it is expected that p70S6K inhibitors which also inhibit kinase Akt (upstream of p70S6K in the PI3K pathway) provide more efficient PI3K pathway  
30 shutdown (Choo AY, Yoon SO, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Proc. Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 11;105(45):17414-9.), and allow for capture of any Akt feedback loop activation (Tamburini et al. Blood 2008;111:379-82).

35

### Description of the figures

Fig. 1 documents desirable functional characteristic of a claimed quinazoline carboxamide azetidine compound in comparison to other compounds.

5

### Description of the invention

It is the object of the present invention to provide novel p70S6K inhibitors useful in the treatment of hyperproliferative diseases, especially those related to the hyperactivity of the above mentioned protein kinases, such as cancer in mammals, with superior pharmacological properties both with respect to their activities as well as their solubility, metabolic clearance and bioavailability characteristics.

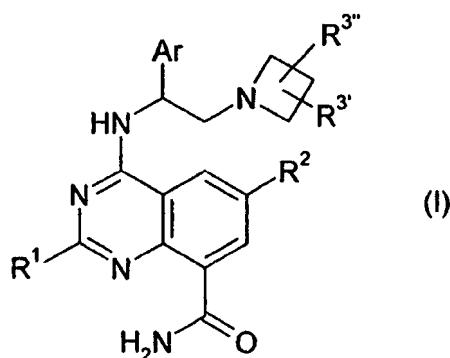
As a result, this invention provides novel quinazoline carboxamide azetidine compounds useful in the treatment of the diseases mentioned herein, that are i) potent p70S6K inhibitors and ii) substantially spare or show significantly reduced Aurora B kinase inhibition as compared to other structurally related quinazoline carboxamide compounds (see Figure 1).

20

In a preferred embodiment of the present invention the p70S6K inhibitors are also inhibitors of Akt.

The compounds are defined by Formula (I):

25



and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein:

R<sup>1</sup> is H or LA;

R<sup>2</sup> is Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, CONH<sub>2</sub> or A;

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> independently are H, LA or Hal,

5

Ar is a mono- or bicyclic aromatic homo- or heterocycle having 0, 1, 2, 3 or 4 N, O and/or S atoms and 5, 6, 7, 8, 9, or 10 skeleton atoms, which may be unsubstituted or, independently of one another, mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, Ar1, OH, SH, OA, O(Ar1), NH<sub>2</sub>, NHA, NH(Ar1), NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONH(Ar1), CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>(Ar1), COA, CO(Ar1), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>(Ar1) and/or SO<sub>2</sub>Hal, and in which a ring N-atom may be substituted by an O-atom to form an N-oxide group, and in which in the case of a bicyclic aromatic cycle one of the two rings may be partly saturated,

10

15

Ar1 is a monocyclic aromatic homo- or heterocycle having 0, 1, 2 or 3 N, O and/or S atoms and 5 or 6 skeleton atoms, which may be unsubstituted or, independently of one another, mono-, di- or trisubstituted by Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH<sub>2</sub>, CONH(LA), CON(LA)<sub>2</sub>, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(LA) and/or SO<sub>2</sub>Hal,

20

A is unbranched or branched linear or cyclic alkyl having 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 C atoms, in which one or two CH<sub>2</sub> groups may be replaced by an O or S atom and/or by an -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- or -CH=CH- group, and in which 1-3 H atoms may be replaced by Hal, and in which one or two CH<sub>3</sub> groups may be replaced by OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> or CN,

25

LA is unbranched or branched, linear alkyl having 1, 2, 3 or 4 C atoms, wherein 1, 2 or 3 H atoms may be replaced by Hal, e.g. methyl, ethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, and

30

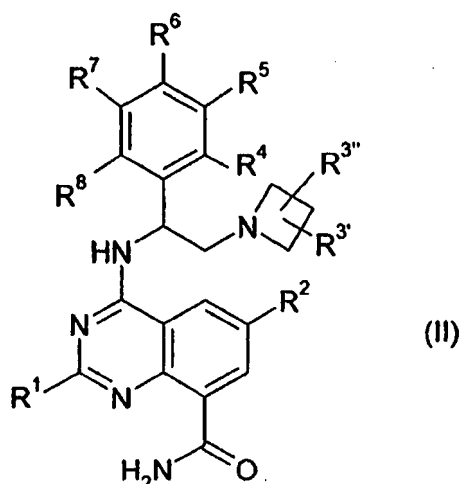
Hal is F, Cl or Br, preferably F or Cl, most preferably F.

35

A preferably denotes methyl, furthermore ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl.

A further preferably denotes alkyl as defined above, in which one or two CH<sub>2</sub> groups may be replaced by O or S atoms and/or by NH, N(LA), CONH, NHCO or -CH=CH-groups and/or in addition 1-3 H atoms may be replaced by F and/or Cl, such as, for example, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 1,1-difluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy or tert-butoxy.

In a preferred embodiment, the novel quinazoline carboxamide azetidine compounds are further defined by Formula (II):



and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein:

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, independently are H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH<sub>2</sub>, CONH(LA), CON(LA)<sub>2</sub>, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(LA), CO(LA), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(LA) or SO<sub>2</sub>Hal,

R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> together with the phenyl group they are attached to, may form a 9 or 10 membered bicyclic ring system, in which 1 or 2 of the non-phenyl carbon atoms may be independently replaced by NH, O or S, in which the cycle

formed by  $R^5$  and  $R^6$  may be unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or LA,

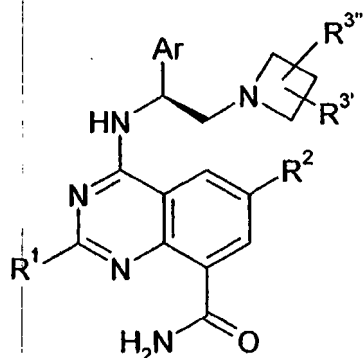
One of  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$

may be Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1),  
NHSO<sub>2</sub>(Ar1), CO(Ar1) or SO<sub>2</sub>(Ar1),

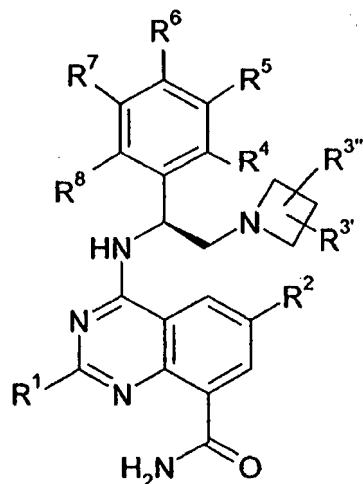
while the other two of  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  are not Ar1, O(Ar1), NH(Ar1),  
CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO<sub>2</sub>(Ar1), CO(Ar1) or  
SO<sub>2</sub>(Ar1),

and the remaining substituents have the meanings indicated for Formula (I).

In a more preferred embodiment of Formulae (I) and (II), the stereochemistry at the central chiral carbon atom is as shown in Formulae (I') and (II'):



(I')



(II')

In general, all residues which occur more than once may be identical or different, i.e., are independent of one another. Above and below, the residues and parameters have the meanings indicated for Formula (I), Formula (II), Formula (I') and Formula (II') unless expressly indicated otherwise.

Further preferred are compounds of Subformulae 1 to 12 of Formulae (II) and (II'), wherein

in Subformula 1

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  independently are H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)<sub>3</sub>,  
OC(Hal)<sub>3</sub>,

- 119  
1740
- in Subformula 2  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> are H,
- 5 in Subformula 3  
R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup> independently are H, OH or F,
- in Subformula 4  
R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> independently are H, F or Cl,
- 10 in Subformula 5  
R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> independently are H, F, Cl, Br, CN, methoxy or CF<sub>3</sub>,
- 15 in Subformula 6  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> together with the phenyl group they are attached to,  
form benzo-1,2-dioxolyl, of which the carbon atom bridging the two  
oxygen atoms may be unsubstituted, or mono- or disubstituted by F  
or methyl,
- 20 in Subformula 7  
R<sup>6</sup> is H, F, Cl or CF<sub>3</sub>,
- in Subformula 8  
R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> independently are H, F, Cl, Br, methyl, CHF<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>,
- 25 in Subformula 9  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> are H,
- in Subformula 10  
30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> are H,  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> independently are H, F, Cl, Br, methyl, CHF<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>,
- in Subformula 11  
35 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> are H,  
R<sup>5</sup> is Br, methyl, CHF<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>.

$R^6$  is F, Cl or  $CF_3$ ,

$R^7$  is H or F,

in Subformula 12

5  $R^1, R^2, R^4, R^8$  are H,

$R^{3'}$  is F, or methyl,

$R^{3''}$  is H,

$R^5$  is Br, methyl,  $CHF_2$  or  $CF_3$ ,

$R^6$  is F, Cl or  $CF_3$ ,

10  $R^7$  is H or F,

and the remaining residues have the meaning as indicated for Formula (I).

15 The compounds of the Formula (I), Formula (II), Formula (I') and Formula (II') may have one or more centres of chirality. They may accordingly occur in various enantiomeric forms and be in racemic or optically active form. The invention therefore also relates to the optically active forms (stereoisomers), the enantiomers, the racemates, and the diastereomers of these compounds.

20 Since the pharmaceutical activity of the racemates or stereoisomers of the compounds according to the invention may differ, it may be desirable to use the enantiomers. In these cases, the end product or even the intermediates can be separated into enantiomeric compounds by chemical or physical measures known to the person skilled in the art or even employed as such in the synthesis.

25 In the case of racemic amines, diastereomers are formed from the mixture by reaction with an optically active resolving agent. Examples of suitable resolving agents are optically active acids, such as the R and S forms of tartaric acid, diacetyltartaric acid, dibenzoyltartaric acid, mandelic acid, malic acid, lactic acid, suitably N-protected amino  
30 acids (for example N-benzoylproline or N-benzenesulfonylproline), or the various optically active camphorsulfonic acids. Also advantageous is chromatographic enantiomer resolution with the aid of an optically active resolving agent (for example dinitrobenzoylphenylglycine, cellulose triacetate or other derivatives of carbohydrates or chirally derivatised methacrylate polymers immobilised on silica gel). Suitable eluents for  
35 this purpose are aqueous or alcoholic solvent mixtures, such as, for example,

hexane/isopropanol/ acetonitrile, for example in the ratio 82:15:3. An elegant method for the resolution of racemates containing ester groups (for example acetyl esters) is the use of enzymes, in particular esterases.

- 5 The compounds of the present invention can be in the form of a prodrug compound. "Prodrug compound" means a derivative that is converted into a biologically active compound according to the present invention under physiological conditions in the living body, e.g., by oxidation, reduction, hydrolysis or the like, each of which is carried out enzymatically, or without enzyme involvement. Examples of prodrugs are compounds,
- 10 wherein the amino group in a compound of the present invention is acylated, alkylated or phosphorylated, e.g., eicosanoylamino, alanylamino, pivaloyloxymethylamino or wherein the hydroxyl group is acylated, alkylated, phosphorylated or converted into the borate, e.g. acetyloxy, palmitoyloxy, pivaloyloxy, succinyloxy, fumaryloxy, alanyloxy or wherein the carboxyl group is esterified or amidated, or wherein a sulfhydryl group forms a
- 15 disulfide bridge with a carrier molecule, e.g. a peptide, that delivers the drug selectively to a target and/or to the cytosol of a cell. These compounds can be produced from compounds of the present invention according to well-known methods. Other examples of prodrugs are compounds, wherein the carboxylate in a compound of the present invention is for example converted into an alkyl-, aryl-, choline-, amino,
- 20 acyloxymethylester, linolenoyl-ester.
- Metabolites of compounds of the present invention are also within the scope of the present invention.

- Where tautomerism, e.g., keto-enol tautomerism, of compounds of the present invention
- 25 or their prodrugs may occur, the individual forms, e.g., the keto or the enol form, are claimed separately and together as mixtures in any ratio. The same applies for stereoisomers, e.g., enantiomers, cis/trans isomers, conformers and the like.
- If desired, isomers can be separated by methods well known in the art, e.g. by liquid chromatography. The same applies for enantiomers, e.g., by using chiral stationary
- 30 phases. Additionally, enantiomers may be isolated by converting them into diastereomers, i.e., coupling with an enantiomerically pure auxiliary compound, subsequent separation of the resulting diastereomers and cleavage of the auxiliary residue. Alternatively, any enantiomer of a compound of the present invention may be
- 35 obtained from stereoselective synthesis using optically pure starting materials

143  
122

The compounds of the present invention can be in the form of a pharmaceutically acceptable salt or a solvate. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids, including inorganic bases or acids and organic bases or acids. In cases where the compounds of the present invention contain one or more acidic or basic groups, the invention also comprises their corresponding pharmaceutically or toxicologically acceptable salts, in particular their pharmaceutically utilizable salts. Thus, the compounds of the present invention which contain acidic groups can be present in salt form, and can be used according to the invention, for example, as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts. More precise examples of such salts include sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts or salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the present invention which contain one or more basic groups, i.e. groups which can be protonated, can be present in salt form, and can be used according to the invention in the form of their addition salts with inorganic or organic acids. Examples of suitable acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acids, oxalic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfaminic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid, and other acids known to the person skilled in the art. If the compounds of the present invention simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule, the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts or betaines (zwitterions). The respective salts can be obtained by customary methods which are known to a person skilled in the art, for example by contacting these with an organic or inorganic acid or base in a solvent or dispersant, or by anion exchange or cation exchange with other salts. The present invention also includes all salts of the compounds of the present invention which, owing to low physiological compatibility, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of pharmaceutically acceptable salts.

The term "pharmaceutically acceptable solvates" means addition forms with pharmaceutically acceptable solvents that contain either stoichiometric or non stoichiometric amounts of solvent. Some compounds have a tendency to trap a fixed

123  
144

molar ratio of solvent molecules in the crystalline solid state, thus forming a solvate. If the solvent is water the solvate formed is a hydrate, e.g. a mono- or dihydrate. If the solvent is alcohol, the solvate formed is an alcoholate, e.g., a methanolate or ethanolate. If the solvent is an ether, the solvate formed is an etherate, e.g., diethyl etherate.

5

Therefore, the following items are also in accordance with the invention:

- a) all stereoisomers or tautomers of the compounds, including mixtures thereof in all ratios,
- b) prodrugs of the compounds, or stereoisomers or tautomers of these prodrugs,
- 10 c) pharmaceutically acceptable salts of the compounds and of the items mentioned under (a) and (b),
- d) pharmaceutically acceptable solvates of the compounds and of the items mentioned under (a), (b) and (c).

It should be understood that all references to compounds above and below are meant to include these items, in particular pharmaceutically acceptable solvates of the compounds, or pharmaceutically acceptable solvates of their pharmaceutically acceptable salts.

15

Furthermore, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising compounds of the present invention as an active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

20

"Pharmaceutical composition" means one or more active ingredients, and one or more inert ingredients that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

25

30

A pharmaceutical composition of the present invention may additionally comprise one or more other compounds as active ingredients, such as one or more additional compounds of the present invention, or a prodrug compound or other p70S6K inhibitors.

124  
145

The pharmaceutical compositions include compositions suitable for oral, rectal, topical, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous), ocular (ophthalmic), pulmonary (nasal or buccal inhalation), or nasal administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well-known in the art of pharmacy.

In one embodiment, said compounds and pharmaceutical composition are for the treatment of cancer such as brain, lung, colon, epidermoid, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, renal, kidney, liver, ovarian, prostate, colorectal, uterine, rectal, oesophageal, testicular, gynecological, thyroid cancer, melanoma, hematologic malignancies such as acute myelogenous leukemia, multiple myeloma, chronic myelogenous leukemia, myeloid cell leukemia, glioma, Kaposi's sarcoma, or any other type of solid or liquid tumors. Preferably, the cancer to be treated is chosen from breast, colorectal, lung, prostate or pancreatic cancer or glioblastoma.

The invention also relates to the use of compounds according to the invention for the preparation of a medicament for the treatment of hyperproliferative diseases related to the hyperactivity of p70S6K as well as diseases modulated by the p70S6K cascade in mammals, or disorders mediated by aberrant proliferation, such as cancer and inflammation.

The invention also relates to a compound or pharmaceutical composition for treating a disease related to vasculogenesis or angiogenesis in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

In one embodiment, said compound or pharmaceutical composition is for treating a disease selected from the group consisting of tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, atherosclerosis; skin diseases such as psoriasis, eczema, and scleroderma; diabetes, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, hyperglycemia, hyperaminoacidemia, hyperlipidemia, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity and age-related macular degeneration.

125  
146

This invention also relates to a compound or pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth / cancer in a mammal which comprises an amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with an amount of another anti-cancer therapeutic, wherein the amounts of the compound, salt, solvate, or prodrug, and of the chemotherapeutic are together effective in inhibiting abnormal cell growth / cancer.

Many anti-cancer therapeutics are presently known in the art. In one embodiment, the anti-cancer therapeutic is a chemotherapeutic selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, angiogenesis inhibitors, and anti-androgens. In another embodiment the anti-cancer therapeutic is an antibody selected from the group consisting of bevacizumab, CD40-specific antibodies, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, IGF1R-specific antibodies, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab and cetuximab. In yet another embodiment the anti-cancer therapeutic is an inhibitor of another protein kinase, such as Akt, Axl, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (also known as Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 and Erk.

This invention further relates to a method for treating cancer in a mammal that comprises administering to the mammal an amount of a compound of the present invention in combination with radiation therapy, wherein the amounts of the compound is in combination with the radiation therapy effective in treating cancer in the mammal. Techniques for administering radiation therapy are known in the art, and these techniques can be used in the combination therapy described herein. The administration of a compound of the invention in this combination therapy can be determined as described herein. It is believed that the compounds of the present invention can render abnormal cells more sensitive to treatment with radiation for purposes of killing and/or inhibiting the growth of such cells.

Accordingly, this invention further relates to a method for sensitizing abnormal cells in a mammal to treatment with radiation which comprises administering to the mammal an amount of a compound of the present invention which amount is effective is sensitizing

abnormal cells to treatment with radiation. The amount of the compound in this method can be determined according to the means for ascertaining effective amounts of such compounds described herein. The invention also relates to a method for inhibiting abnormal cell growth in a mammal that comprises an amount of a compound of the present invention or an isotopically-labeled derivative thereof, and an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents.

In practical use, the compounds of the present invention can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like. In the case of oral liquid preparations, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like. In the case of oral solid preparations the composition may take forms such as, for example, powders, hard and soft capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such compositions and preparations should contain at least 0.1 percent of active compound. The percentage of active compound in these compositions may, of course, be varied and may conveniently be between about 2 percent to about 60 percent of the weight of the unit. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage will be obtained. The active compounds can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as

177  
148

magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

5 Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

10

Compounds of the present invention may also be administered parenterally. Solutions or suspensions of these active compounds can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

15

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

20

25

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human, with an effective dose of a compound of the present invention. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonary, nasal, and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols, and the like. Preferably compounds of the present invention are administered orally.

30

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration, the condition being treated and the

35

severity of the condition being treated. Such dosage may be ascertained readily by a person skilled in the art.

When treating or preventing the diseases mentioned above and below, for which  
5 compounds of the present invention are indicated, generally satisfactory results are  
obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily  
dosage of from about 0.01 milligram to about 100 milligram per kilogram of animal body  
weight, preferably given as a single daily dose. For most large mammals, the total daily  
dosage is from about 0.1 milligrams to about 1000 milligrams, preferably from about 0.2  
10 milligram to about 50 milligrams. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose  
will generally be from about 0.2 milligrams to about 200 milligrams. This dosage regimen  
may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

The invention also relates to a set (kit) consisting of separate packs of  
15 a) an effective amount of a compound according to the invention, and  
b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

The set comprises suitable containers, such as boxes, individual bottles, bags or  
ampoules. The set may, for example, comprise separate ampoules, each containing an  
effective amount of a compound according to the invention and/or pharmaceutically  
20 usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all  
ratios, and an effective amount of a further medicament active ingredient in dissolved or  
lyophilised form.

#### Experimental Section

25

Some abbreviations that may appear in this application are as follows:

#### **Abbreviations**

| Designation |                        |
|-------------|------------------------|
| ACN         | Acetonitrile           |
| ATP         | Adenosine triphosphate |
| b           | Broad peak             |
| cBut        | cyclobutyl group       |
| cPr         | cyclopropyl group      |

|                |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------|
| d              | Doublet                                            |
| DMSO           | Dimethylsulfoxide                                  |
| DIEA           | N,N-Diisopropylethylamine                          |
| DTT            | Dithiothreitol                                     |
| EDTA           | Ethylenediaminetetraacetic acid                    |
| equiv.         | Equivalents                                        |
| Et             | Ethyl                                              |
| h              | Hour                                               |
| HEPES          | 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid |
| HPLC           | High pressure liquid chromatography                |
| iPr            | isopropyl group                                    |
| LC/MS          | Liquid chromatography coupled to mass spectrometry |
| m              | Multiplet                                          |
| M              | Molecular ion                                      |
| m/z            | Mass-to-charge ratio                               |
| Me             | Methyl                                             |
| min            | Minute                                             |
| MS             | Mass spectrometry                                  |
| N              | Normal (unit of concentration)                     |
| NMO            | 4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide                 |
| NMR            | Nuclear Magnetic Resonance                         |
| PG             | Protecting group                                   |
| psi            | Pounds per square inch                             |
| q              | Quartette (or quartet)                             |
| R <sub>f</sub> | Retention factor                                   |
| RT             | Room temperature                                   |
| R <sub>t</sub> | Retention time                                     |
| s              | Singlet                                            |
| Tert           | Tertiary                                           |
| TEA            | Triethylamine                                      |
| TFA            | Trifluoroacetic acid                               |
| THAB           | Tetrahexylammonium bromide                         |
| THF            | Tetrahydrofuran                                    |
| UV             | Ultraviolet                                        |

|     |         |
|-----|---------|
| VIS | Visible |
|-----|---------|

The compounds of the present invention can be prepared according to the procedures of the following Schemes and Examples, using appropriate materials and are further exemplified by the following specific examples.

- 5 Moreover, by utilizing the procedures described herein, in conjunction with ordinary skills in the art, additional compounds of the present invention claimed herein can be readily prepared. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. The examples further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds.

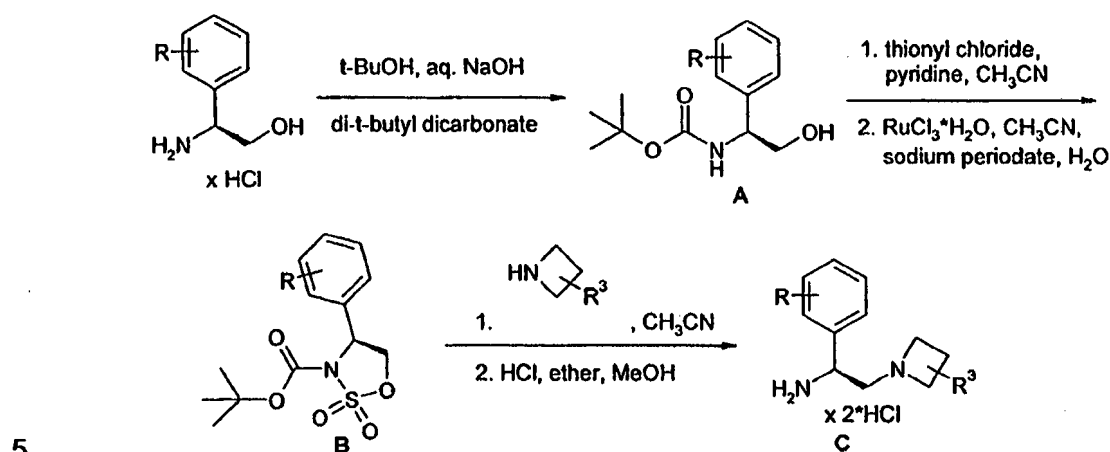
- 15 The instant compounds are generally isolated in the form of their pharmaceutically acceptable salts, such as those described above. The amine-free bases corresponding to the isolated salts can be generated by neutralization with a suitable base, such as aqueous sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide and potassium hydroxide, and extraction of the liberated amine-free base into an organic solvent, followed by evaporation. The amine-free base, isolated in this manner, can be further converted into another pharmaceutically acceptable salt by dissolution in an organic solvent, followed by addition of the appropriate acid and subsequent evaporation, precipitation or crystallization.

- 25 The invention will be illustrated, but not limited, by reference to the specific embodiments described in the following schemes and examples. Unless otherwise indicated in the schemes, the variables have the same meaning as described above.

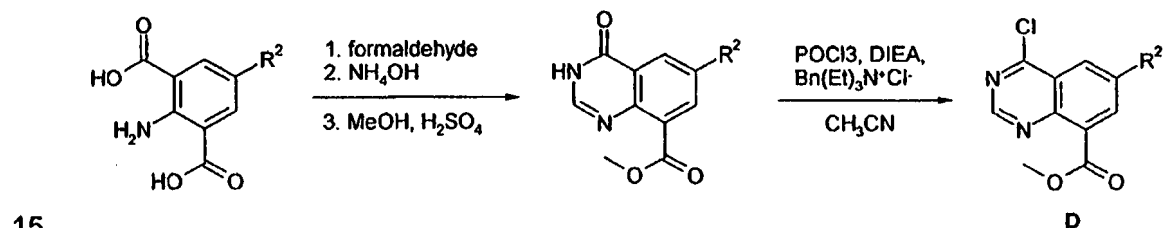
- Unless otherwise specified, all starting materials are obtained from commercially suppliers and used without further purifications. Unless otherwise specified, all temperatures are expressed in °C and all reactions are conducted at room temperature.
- 30 Compounds were purified by either silica chromatography or preparative HPLC.

The present invention also relates to processes for manufacturing the compounds of Formula (I) according to the hereinafter described schemes and working examples.

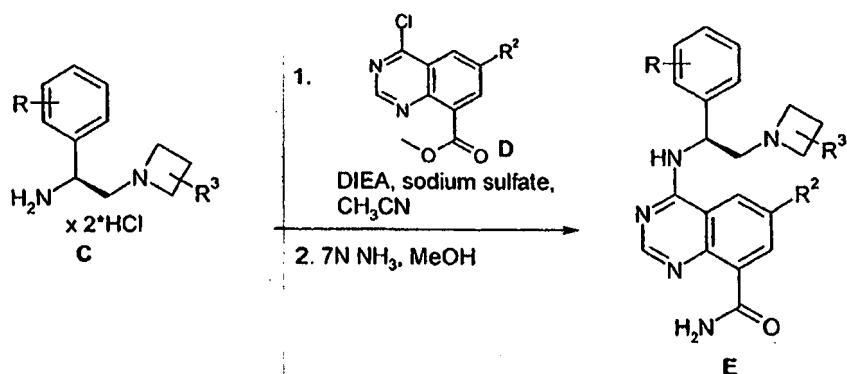
## General Synthetic Schemes



**Scheme 1.** Amino alcohol hydrochloride was treated with di-*tert*butyl dicarbonate in the presence of 2N sodium hydroxide and *t*-butanol as solvent to afford the Boc-protected amino alcohol A. Cyclization with thionyl chloride to the sulfoxide intermediate was followed by in oxidation with sodium periodate in the presence of ruthenium catalyst to provide the cyclic intermediate B. Nucleophilic attack of B with an azetidine moiety and in-situ Boc deprotection with hydrochloric acid/methanol afforded the desired amine dihydrochloride salt intermediate C.

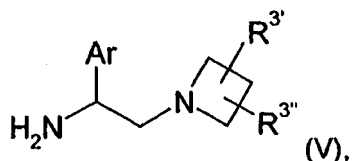


**Scheme 2.** Refluxing substituted 2-aminoisophthalic acid was treated with formaldehyde at 185 °C for 4 hours. Subsequent treatment with concentrated ammonium hydroxide afforded a quinazoline carboxylic acid intermediate. Esterification with methanol and sulfuric acid under refluxing conditions afforded the methyl ester which was converted to the 4-chloro-quinazoline carboxylic acid methyl ester D upon treatment with phosphorous oxychloride and DIEA in the presence of a phase transfer catalyst.

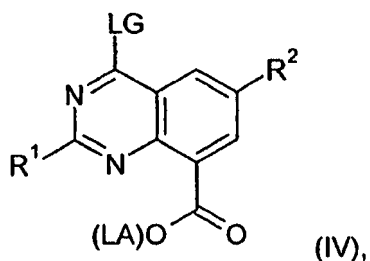


**Scheme 3.** 4-Chloro quinazoline derivative D was reacted with amine dihydrochloride salt intermediate C in the presence of Hunig's base to provide the quinazoline methyl ester intermediate. Ammonolysis of the ester group with 7N ammonia/methanol solution afforded carboxamide E.

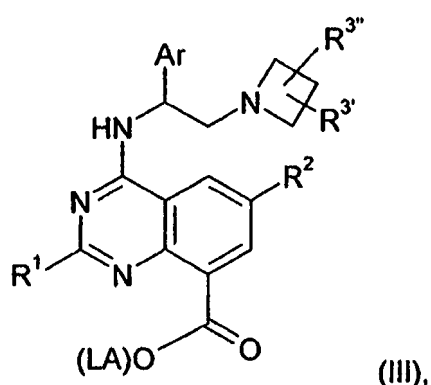
Accordingly, the present invention also relates to a process for the manufacture of compounds of Formula (I), wherein LG is a leaving group, and the remaining substituents have the meaning as defined for Formula (I), wherein a compound of Formula (V)



is reacted with a compound of Formula (IV)



to yield a carboxylic ester compound of Formula (III),

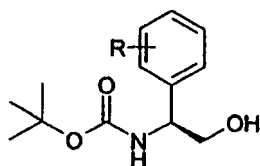


which is then converted to a carboxamide compound of Formula (I).

Preferably, LA is methyl, ethyl, isopropyl or tert-butyl, most preferably methyl.

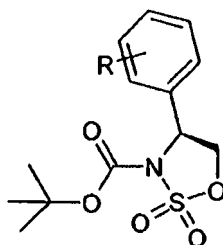
Suitable leaving groups are, for example, Cl, Br, I, mesylate, tosylate, phenylsulfonate or trifluoroacetate. Preferably LG is Cl.

### Synthesis In Detail



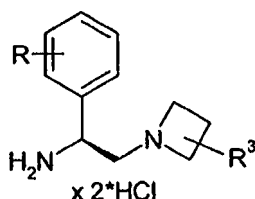
#### 10 Boc-protected amino alcohol (A)

A mixture of the amino alcohol hydrochloride (192.22 mmol) and di-*t*-butyl dicarbonate (262.63 mmol, 1.37 eq) was suspended in *t*-BuOH (250 mL, 6.25 volumes) and then treated with aqueous 2 N NaOH (120 mL, 240 mmol). The contents were warmed to 75 °C (immediate effervescence was observed) for 4 h. The internal temp was then reduced to 50 °C, and the contents were added to water (2 L) with vigorous stirring. After 15 min, a pure, white solid (A) precipitated, and the contents were cooled to 5 °C, prior to filtration. The collected solid was washed with water (0.5 L) and dried under vacuum at 35 °C for 18 h (90-99% yield).



Cyclic sulfone (B)

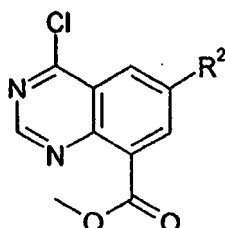
A solution of thionyl chloride (184.42 mmol, 2.5 eq) in CH<sub>3</sub>CN (25 mL) was cooled to -40 °C, prior to dropwise addition of A (73.60 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (100 mL). The internal temperature was maintained at -40 °C during the addition. Pyridine (372.94 mmol, 5 eq) was then added, and the thick suspension was allowed to slowly warm to room temperature (over 2-3 h). The contents became a yellow solution that eventually became a shade of green. At that time, the contents were concentrated to a green or yellow residue, which was suspended in EtOAc (200 mL) and filtered over a plug of silica gel (250 cc, equilibrated in EtOAc). The filtration was continued until UV-active material was no longer detected. The resultant filtrate (~700 mL) was concentrated, and again concentrated from CH<sub>3</sub>CN (2 x 50 mL) and dried under vacuum for 16 h to remove residual pyridine. The resultant yellow solid was dissolved in CH<sub>3</sub>CN (170 mL), treated with ruthenium(III) chloride hydrate (8.0 mmol, 0.11 eq), followed by sodium periodate (88.32 mmol, 1.2 eq), and H<sub>2</sub>O (170 mL). The dark solution was stirred at room temperature for 18 h. At that time, the contents were diluted with EtOAc (300 mL) and H<sub>2</sub>O (300 mL), and the layers were separated. The organics were dried over sodium sulfate, concentrated via rotary evaporation and dried under vacuum for 16 h to afford B as a tan solid (82-89%). A second extraction did not afford additional product.

Azetidine phenylethanamine dihydrochloride (C)

A suspension of B (52.52 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (100 mL) was treated with azetidine (65.67 mmol, 1.25 eq), and the contents were stirred at room temp for 30-60 minutes. A solid precipitated, which was filtered, washed with MeOH or acetone (100 mL) and dried under vacuum for 2 hours to provide the Boc-protected azetidine phenylethanamine intermediate (60-77%) as a white solid.

A suspension of the Boc-protected azetidine phenylethanamine intermediate (38.61 mmol) in anhydrous MeOH (50 mL) was treated with 2.0 M HCl in diethyl ether (200 mmol, ~5 eq), and the contents were stirred at room temperature. Dissolution occurred, followed by precipitation of a solid. After 3 hours, the solid was collected by filtration,

washed with diethyl ether (100 mL) and dried under vacuum for 2 hours to afford **C** as a white or off-white solid (69-75%).



5 4-chloroquinazoline-8-carboxylate (D)

*4-oxo-4H-3,1-benzoxazine-8-carboxylic acid*

2-Aminoisophthalic acid moiety (50.0 g; 276.0 mmol) and formaldehyde (250.0 ml; 5.00 V) were combined and heated to 140°C for 4 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and distilled under high vacuum on the rotary evaporator. The remaining formaldehyde was removed by azeotropic distillation with toluene. The residue was slurried with ethyl ether, filtered, and the solid was dried under vacuum to provide the desired intermediate (50.3 g, 89% yield).

15 *4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid*

4-oxo-4H-3,1-benzoxazine-8-carboxylic acid derivative (51.5 g; 251.26 mmol) was dissolved in NH<sub>4</sub>OH (360.0 ml; 6.98 V; 28% solution). Ammonium acetate (77.5 g; 1,005 mmol) was added, and the reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with MeOH (40 mL) then heated for 72 h at 80 °C in a pressure bottle. The reaction mixture was concentrated on the rotary evaporator then cooled on ice and filtered. The solid was dried under vacuum to provide the desired product (33.5 g, 65% yield).

*Methyl 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylate*

25 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid derivative (28.2 g; 138.11 mmol) was dissolved in dry MeOH (1000 mL). Sulfuric acid (29.4 ml; 552.44 mmol) was added dropwise to the reaction mixture under argon. The reaction mixture was refluxed overnight, cooled to room temperature, and then concentrated. The solid was filtered and dried under vacuum to provide the desired intermediate as a sulfate salt.

30 The sulfate salt (40.6 g, 128.36 mmol) was treated with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.87 g, 64.18 mmol) in H<sub>2</sub>O (100 mL). Upon dissolution, an off-white precipitate was formed. Additional H<sub>2</sub>O

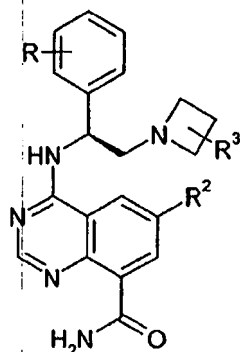
(100 mL) was added, and the pH was adjusted between 6 and 7. The off-white solid was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (150 mL), and dried under vacuum to provide the desired intermediate (17.90 g, 64% yield). The aqueous layer was extracted with EtOAc (250 mL) to provide another 1.10 g (4% yield).

5

*Methyl 4-chloro-2-methylquinazoline-8-carboxylate*

A suspension of methyl 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylate (48.97 mmol) and benzyltriethylammonium chloride (195.99 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (25 mL) was treated with DIEA (9 mL, 6.68 g, 51.68 mmol) and stirred as POCl<sub>3</sub> (40 mL, 65.80 g, 429.14 mmol) was slowly added to the flask. The contents were warmed to 90 °C for 30 min, cooled to ~50 °C, and slowly poured into aqueous 2 N NaOH (400 mL, 1600 mmol) and water (400 mL) that was cooling in an acetone/dry-ice bath (ice formed in the flask). The off-white solid that precipitated was filtered, washed with 10% aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mL), and the resultant cake was dried under vacuum at 35 °C for 19 h, to provide D as a off-white solid (8.10 g, 36.38 mmol, 74%).

15



Quinazoline carboxamide azetidine (E)

A suspension of C (17.63 mmol) and sodium sulfate (52.89 mmol, 3 eq) in CH<sub>3</sub>CN (10V) was treated with DIEA (105.77 mmol, 6 eq), and the contents were stirred for 10 minutes, prior to addition of D (17.63 mmol, 1 eq). Stirring was continued for 2-3 hours at 45-60 °C, and MeOH (20 mL) was added to the flask to quench the reaction. The contents were concentrated to dryness, and again concentrated from MeOH (3 x 100 mL). The resultant residue was dissolved in MeOH (20 mL) and transferred to a pressure vessel. The contents of the pressure vessel were concentrated to dryness, prior to addition of 7 N NH<sub>3</sub> in MeOH (100 mL). The contents were then warmed to 60 °C, and stirring was continued for 18 hours. At that time, the contents were concentrated to a residue that was suspended in EtOAc. The organics were washed with water. The water

25

layer was repeatedly extracted with EtOAc until the entire compound was in the organic layer. The combined organics were dried over sodium sulfate and concentrated. The resultant residue was further purified by precipitation from MeOH or mixtures of MeOH/acetone (30-50%).

5

### **Analytical Methodology**

Analytical LC/MS was performed using the following three methods:

- 10 Method A: A Discovery C<sup>18</sup>, 5 µm, 3 x 30 mm column was used at a flow rate of 400 µL/min, sample loop 5 µL, mobile phase: (A) water with 0.1% formic acid, mobile phase, (B) methanol with 0.1% formic acid; retention times are given in minutes. Method details: (I) runs on a Quaternary Pump G1311A (Agilent) with UV/VIS diode array detector G1315B (Agilent) and Finnigan LCQ Duo MS detector in ESI + modus with UV-
- 15 detection at 254 and 280 nm with a gradient of 15-95% (B) in a 3.2 min linear gradient (II) hold for 1.4 min at 95% (B) (III) decrease from 95-15% (B) in a 0.1 min linear gradient (IV) hold for 2.3 min at 15% (B).

- Method B: A Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3.5 µm, 4.6 x 75 mm column at a flow rate of 1 mL/min, sample loop 10 µL, mobile phase (A) is water with 0.05% TFA, mobile phase (B) is ACN with 0.05% TFA; retention times are given in minutes. Methods details: (I) runs on a Binary Pump G1312A (Agilent) with UV/Vis diode array detector G1315B (Agilent) and Agilent G1956B (SL) MS detector in ESI + mode with UV-detection at 254 and 280 nm with a gradient of 20-85% (B) in a 10 min linear gradient (II) hold for 1 min at 85% (B)
- 25 (III) decrease from 20-85% (B) in a 0.2 min linear gradient (IV) hold for 3.8 min at 20% (B).

- Method C: Gradient: 4.2 min/ Flow: 2 ml/min 99:01 - 0:100 Water + 0.1%(Vol.) TFA; Acetonitril + 0.1%(Vol.) TFA; 0.0 to 0.2 min: 99:01; 0.2 to 3.8 min: 99:01 → 0:100; 3.8 to 4.2 min: 0:100; Column: Chromolith Performance RP18e; 100 mm long, 3 mm diameter; Wavelength: 220nm.
- 30

### Analytical Chiral HPLC

- Analytical chiral HPLC was performed using a ChiralPak AD-H column (250 X 4.6 mm) from Daicel Chemical Industries, Ltd. on an Agilent 1100 Series system. The method
- 35

used a 5.0  $\mu$ L injection volume, with a flow rate of 1 mL/min of 100% methanol for 15 min at 25 °C, and UV-detection at 254 and 280 nm.

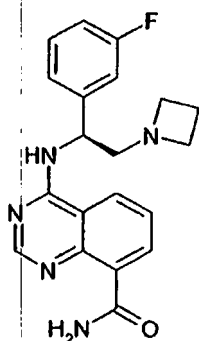
#### Preparative HPLC

- 5 Preparative HPLC was performed using either a Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD™ 10  $\mu$ M (30 X 250 mm) column or a Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10  $\mu$ M (30 X 250 mm) column. The columns were used at a flow rate of 60 mL/min on a Waters Prep LC 4000 System equipped with a sample loop (10 mL) and an ISCO UA-6 UV/Vis detector. The mobile phase was drawn from two solvent reservoirs containing (A) water and (B) HPLC-grade acetonitrile. A typical preparative run used a linear gradient (e.g., 0-60 % solvent B over
- 10 60 min).

#### Examples

- 15 The working examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the specification or the claims in any way.

#### 20 Example Compounds according to Formula (I)



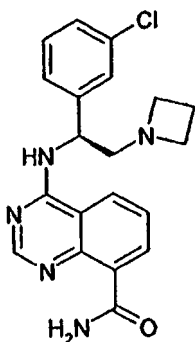
#### 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluorophenyl)ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (1)

- 25 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5.6  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 70  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 22  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 45

Aurora B / p70S6K inhibitory ratio: 28

Example 1 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-fluoro-phenyl)-ethanol. LC-MS [366 (M+1)]

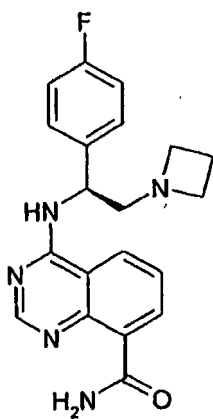
5



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide  
(2)

10 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.1  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 16  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 10  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 47

15 Example 2 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-chloro-phenyl)-ethanol. LCMS [381.9 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.95 (1H), 3.15 (4H), 5.43 (1H), 7.30 (2H), 7.50 (1H), 7.68 (1H), 7.79 (1H), 7.98 (1H), 8.53 (1H), 8.54 (2H), 8.58 (1H), 10.30 (1H).



20

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (3)

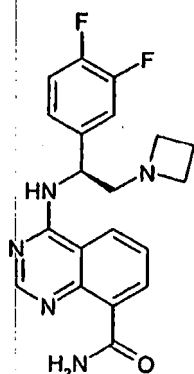
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 7.8

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 103

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 23

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 41

10 Example 3 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [366.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.92 (2H), 2.71 (1H), 2.99 (1H), 3.14 (4H), 5.44 (1H), 7.14 (2H), 7.49 (2H), 7.67 (1H), 7.83 (1H), 8.53 (1H), 8.57 (1H), 8.73 (2H), 10.34 (1H).



15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (4)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.2

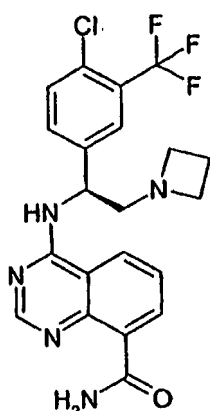
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 74

20 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 4.1

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 56

25 Example 4 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3,4-di-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [384.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.92 (2H), 2.75 (1H), 2.93 (1H), 3.15 (4H), 5.43 (1H), 7.34 (2H), 7.53 (1H), 7.68 (1H), 7.81 (1H), 8.58 (4H), 10.30 (1H).

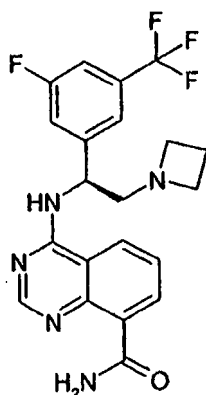
19/12/22



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (5)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0.9  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 11  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 1.4  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 100

- 10 Example 5 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol. LCMS [450.10 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.92 (2H), 2.74 (1H), 2.94 (1H), 3.15 (4H), 5.45 (1H), 7.67 (2H), 7.76 (1H), 7.78 (1H), 7.79 (1H), 8.54 (3H), 8.75 (1H), 10.27 (1H).



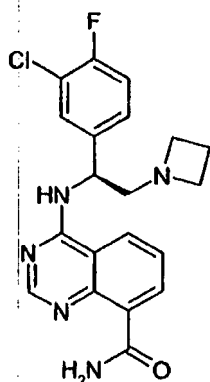
- 15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (6)

- 20 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.3  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 98

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 9.1

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 270

- Example 6 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol. LCMS [434.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.92 (2H), 2.73 (1H), 2.93 (1H), 3.19 (4H), 5.51 (1H), 7.51 (1H), 7.70 (2H), 7.82 (1H), 8.54 (3H), 8.73 (1H), 10.27 (1H).



- 10 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (7)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.3

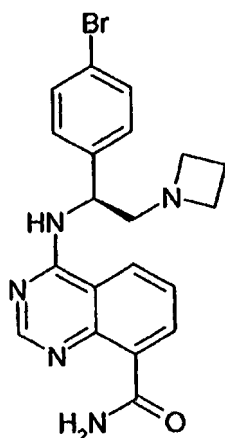
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 1.3

- 15 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 12

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 58

- Example 7 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [400.10 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.72 (1H), 2.94 (1H), 3.16 (4H), 5.41 (1H), 7.38 (1H), 7.47 (1H), 7.68 (2H), 7.81 (1H), 8.58 (4H), 10.29 (1H).

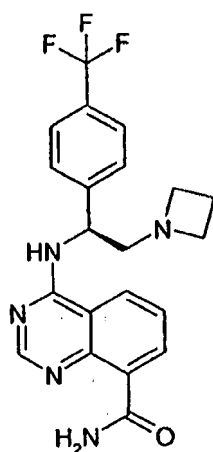
143  
164



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-bromophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (8)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.6  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 39  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 48  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 65

- 10 Example 8 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-bromo-phenyl)-ethanol. LCMS [427.10 (M+1)].



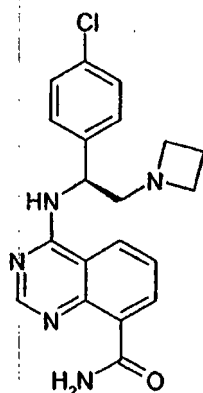
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (9)

- 15 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0.8  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 10.0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 17

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 260

Example 9 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol. LCMS [416.15 (M+1)].



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (10)

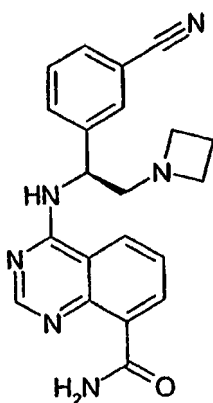
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 36

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 21

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 43

Example 10 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-chloro-phenyl)-ethanol. LCMS [382.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.71 (1H), 2.96 (1H), 3.15 (4H), 5.40 (1H), 7.36 (2H), 7.46 (2H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 8.51 (1H), 8.57 (1H), 8.62 (2H), 10.30 (1H).

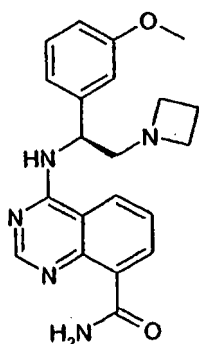


4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyanophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (11)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3.3  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 382  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 270  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 690

- 10 Example 11 was prepared following the general synthesis of A-E starting with 3-((S)-1-amino-2-hydroxy-ethyl)-benzonitrile. LCMS [373.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.9200 (2H), 2.7371 (1H), 2.9724 (1H), 3.1720 (4H), 5.4625 (1H), 7.5225 (1H), 7.7136 (2H), 7.7961 (2H), 7.9454 (1H), 8.5327 (1H), 8.5828 (1H), 8.6154 (1H), 8.7316 (1H), 10.2982 (1H).

15

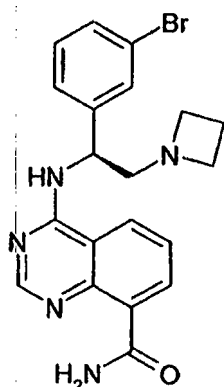


4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (12)

- 20 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4.4  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 204

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 250Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 67

- Example 12 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-methoxy-phenyl)-ethanol. LCMS [373.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.98 (1H), 3.16 (4H), 3.72 (3H), 5.44 (1H), 6.81 (1H), 7.03 (2H), 7.23 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 8.52 (2H), 8.67 (2H), 10.34 (1H).



- 10 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-bromophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (13)

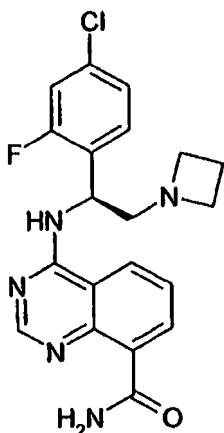
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0.3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 25.0

- 15 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 5

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 17

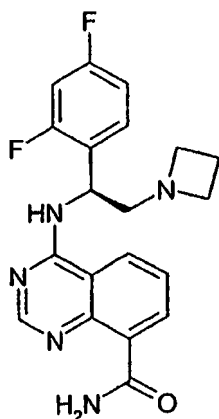
- Example 13 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-bromo-phenyl)-ethanol. LCMS [427.10 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.97 (1H), 3.15 (4H), 5.41 (1H), 7.25 (1H), 7.45 (2H), 7.67 (2H), 7.84 (1H), 8.53 (1H), 8.54 (1H), 8.61 (1H), 8.63 (1H), 10.31 (1H).



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-fluoro-4-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (14)

- 5  $IC_{50}$  p70S6K [nM]: 1.1  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 86.0  
Akt1  $IC_{50}$  [nM]: 25  
Aurora B  $IC_{50}$  [nM]: 69

- 10 Example 14 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [400.10 (M+1)].  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 1.93 (2H), 2.71 (1H), 2.99 (1H), 3.15 (4H), 5.62 (1H), 7.23 (1H), 7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.68 (1H), 7.82 (1H), 8.53 (1H), 8.58 (1H), 8.69 (2H), 10.27 (1H).



15

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,4-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (15)

$IC_{50}$  p70S6K [nM]: 6

148  
169

WO 2012/069146

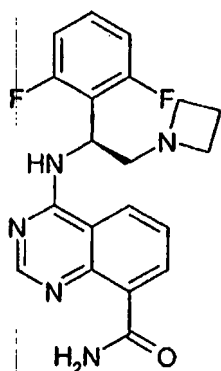
PCT/EP2011/005691

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 144

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 84

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 200

- 5 Example 15 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(2,4-di-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [384.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.99 (1H), 3.17 (4H), 5.66 (1H), 7.04 (1H), 7.21 (1H), 7.56 (1H), 7.69 (1H), 7.84 (1H), 8.53 (1H), 8.53 (1H), 8.63 (2H), 10.29 (1H).



- 10 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,6-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (16)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5.4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 183

- 15 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 91

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 170

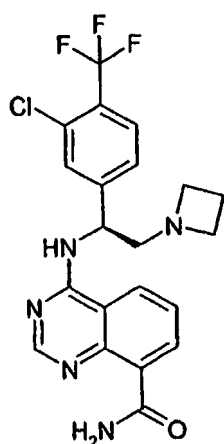
Example 16 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(2,6-di-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [384.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)

- 20 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.99 (1H), 3.17 (4H), 5.65 (1H), 7.01 (2H), 7.31 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 8.53 (1H), 8.56 (1H), 8.71 (2H), 10.27 (1H).

149  
170

WO 2012/069146

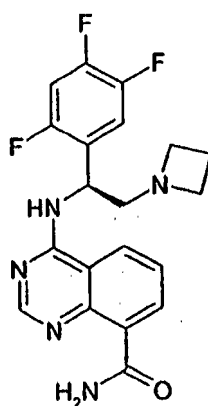
PCT/EP2011/005691



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (17)

- 5  $IC_{50}$  p70S6K [nM]: 2.3  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 8  
Akt1  $IC_{50}$  [nM]: 3.7  
Aurora B  $IC_{50}$  [nM]: 130

- 10 Example 17 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol. LCMS [450.10 (M+1)].



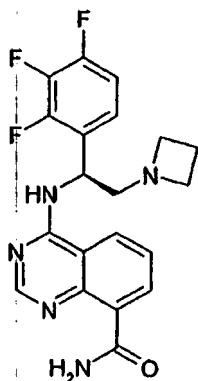
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,4,5-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (18)

- 15

$IC_{50}$  p70S6K [nM]: 3.8  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 85.0  
Akt1  $IC_{50}$  [nM]: 36

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 220

5 Example 18 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(2,4,5-tri-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [384.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.93 (2H), 2.72 (1H), 2.96 (1H), 3.17 (4H), 5.66 (1H), 7.55 (1H), 7.69 (1H), 7.70 (1H), 7.85 (1H), 8.55 (1H), 8.56 (2H), 10.28 (1H).



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,3,4-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (19)

10

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 62.0

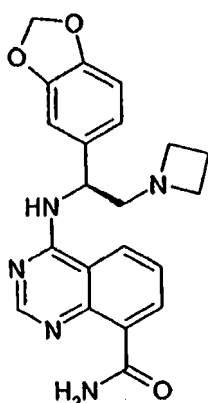
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 23

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 360

15

Example 19 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(2,3,4-tri-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [384.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.99 (1H), 3.16 (4H), 5.66 (1H), 7.26 (1H), 7.37 (1H), 7.77 (1H), 7.84 (1H), 8.55 (2H), 8.71 (1H), 8.79 (1H), 10.26 (1H).

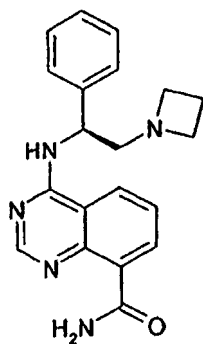
20



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(1-benzof[1,3]dioxol)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (20)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.7  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 68  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 120  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 300

- 10 Example 20 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-Amino-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethanol. LCMS [392.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.92 (2H), 2.68 (1H), 2.97 (1H), 3.13 (4H), 5.38 (1H), 5.95 (2H), 6.84 (1H), 6.90 (1H), 7.06 (1H), 7.66 (1H), 7.84 (1H), 8.54 (m, 4H), 10.35 (1H).

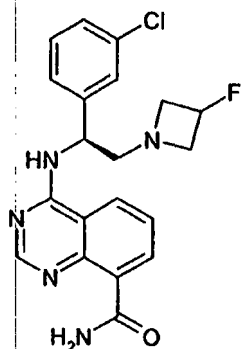


- 15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-phenyl-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (21)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 11  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 3100

20

Example 21 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-Amino-2-phenyl-ethanol. LCMS [348.20 (M+1)].



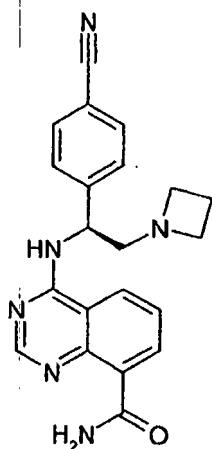
- 5 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(3-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (22)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 324

- 10 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 72

Example 22 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-Amino-2-(3-chloro-phenyl)-ethanol and 3-F-azetidine. LCMS [399.9 (M+1)].



- 15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-cyano-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (23)

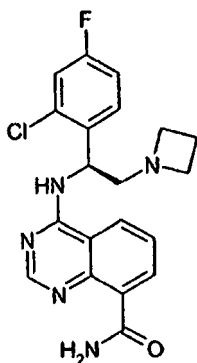
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.3

- 20 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 29

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 11

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 150

- 5 Example 23 was prepared following the general synthesis of A-E starting with 4-((S)-1-amino-2-hydroxy-ethyl)-benzonitrile. LCMS [373.20 (M+1)].



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (24)

10

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 8.7

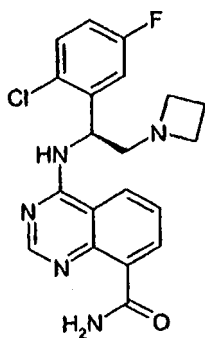
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 1030

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 77

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 107

15

- Example 24 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [400.10 (M+1)].



- 20 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (25)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3.1

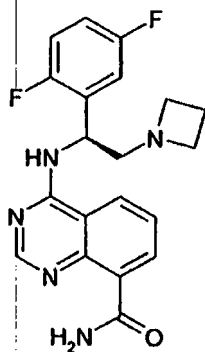
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 486.0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 370

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 259

5

Example 25 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [400.10 (M+1)].



10 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,5-di-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (26)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5.3

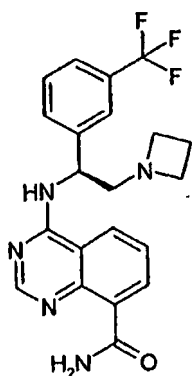
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 359

15 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 98

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 230

20 Example 26 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(2,5-di-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [384.10 (M+1)].

155  
176

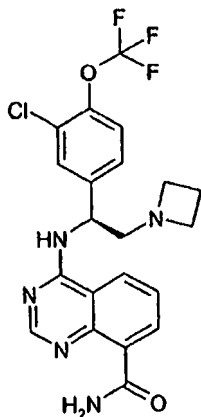


4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (27)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.4  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 56.0  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 5.6  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 180

- 10 Example 27 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-trifluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [416.10 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.69 (dd, J = 7.5, 1.4, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.3, 1.4, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 3H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.52 (d, J = 37.9, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 2H).

15



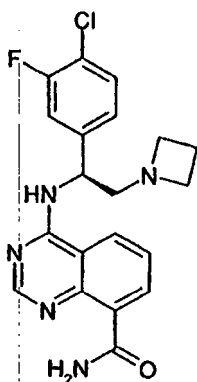
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (28)

- 20 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 61.0

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 690

5 Example 28 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethanol. LCMS [466.10 (M+1)].



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (29)

10

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.6

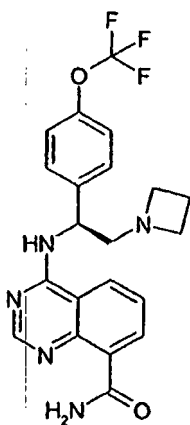
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 19.0

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7.7

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 75

15

Example 29 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethanol. LCMS [466.10 (M+1)].



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (30)

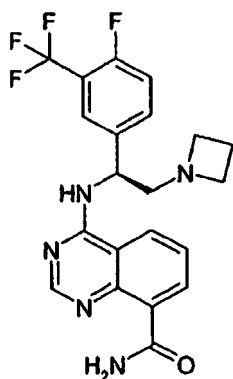
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.7

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 199

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 187

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 370

10 Example 30 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethanol. LCMS [432.10 (M+1)].



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (31)

15

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 28

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7.3

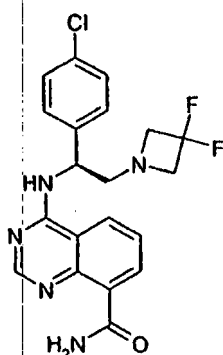
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 285

20

Example 31 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol. LCMS [434.20 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 2.33 (2H), 3.78 (2H), 4.02 (3H), 4.42 (1H), 5.93 (1H), 7.54 (1H), 7.56 (1H), 7.72 (1H), 7.86 (1H), 8.57 (3H), 9.07 (1H), 10.14 (2H).

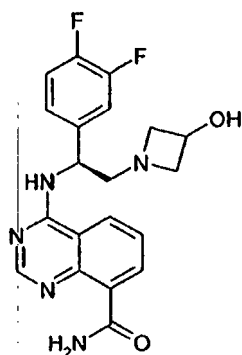
25



4-[(S)-1-(4-Chloro-phenyl)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (32)

- 5     $IC_{50}$  p70S6K [nM]: 42  
pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10  
Aurora B  $IC_{50}$  [nM]: 340

10    Example 32 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-chloro-phenyl)-ethanol and 3,3'-di-fluoro azetidine. LCMS [418.10 (M+1)].  
 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 3.10-3.50(6H), 5.50 (1H), 7.40 (2H), 7.7 (1H), 7.80 (1H), 8.75 (5H), 10.20 (1H).

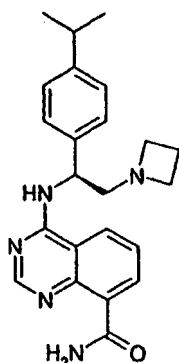


- 15    4-[(S)-1-(3,4-Difluoro-phenyl)-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (33)

$IC_{50}$  p70S6K [nM]: 4.6  
Aurora B  $IC_{50}$  [nM]: 210

- 20    Example 33 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3,4-di-fluoro-phenyl)-ethanol and 3-hydroxy azetidine. LCMS [400.20 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, ppm) 2.90 (3H), 3.18 (1H), 3.60 (2H), 4.30 (1H), 5.50 (1H), 7.20 (2H), 7.35 (1H), 7.65 (1H), 8.5 (2H), 8.65 (1H).



5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-isopropylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (34)

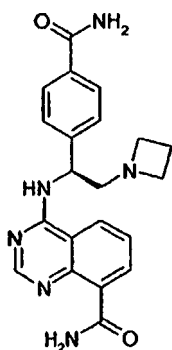
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0.8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 63

10

Example 34 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-isopropyl-phenyl)-ethanol. LCMS [390.20 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.16 (6H), 1.90 (2H), 2.69 (1H), 2.81 (1H), 2.86 (1H), 3.14 (4H), 5.42 (1H), 7.18 (2H), 7.35 (2H), 7.66 (1H), 7.82 (1H), 8.52 (1H), 8.56 (1H), 8.67 (2H), 10.35 (1H).

15

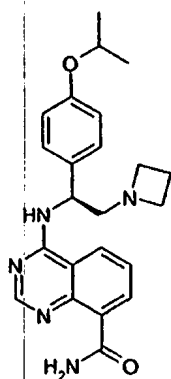


4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-carbamoylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (35)

20 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 8.6

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 577

Example 35 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-carbamoylphenyl)-ethanol. LCMS [391.20 (M+1)].



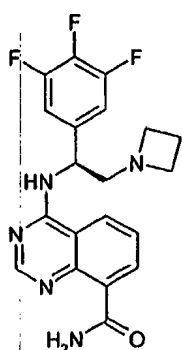
5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-isopropoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (36)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 400

pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

10

Example 36 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-isopropoxy-phenyl)-ethanol. LCMS [406.20 (M+1)].



15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4,5-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (37)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.8

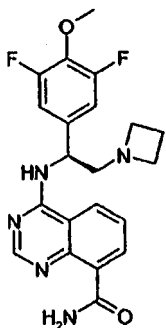
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 130

20

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 25

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 200

Example 37 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-ethanol. LCMS [402.20 (M+1)].



5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (38)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.8

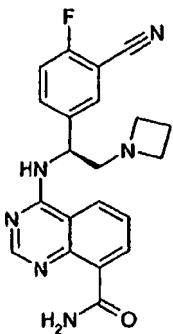
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 113

10 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 140

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 280

Example 38 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-ethanol. LCMS [414.20 (M+1)].

15



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyano-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (39)

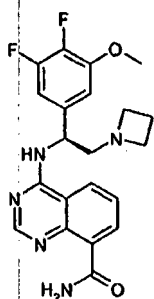
20 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3.3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 246

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 83

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 650

Example 39 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-cyano-4-fluorophenyl)-ethanol. LCMS [391.20 (M+1)].



5

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4-difluoro-5-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (40)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 130

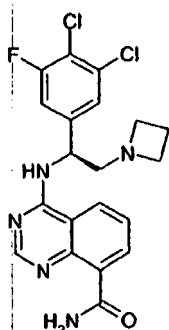
10 pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

Akt1 IC<sub>50</sub> [uM]: >1

Aurora B IC<sub>50</sub> [uM]: >1

Example 40 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3,4-difluoro-5-methoxyphenyl)-ethanol. LCMS [414.25 (M+1)].

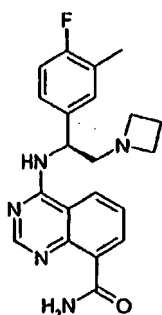
15



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluoro-4,5-dichlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (41)

20

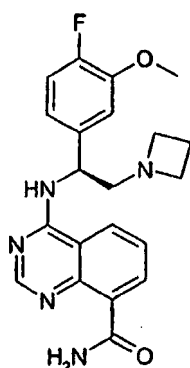
Example 41 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-fluoro-4,5-dichlorophenyl)-ethanol. LCMS [434.20 (M+1)].



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (42)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.6  
 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 32  
 Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 23  
 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 120

- 10 Example 42 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)ethanol. LCMS [380.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 2H), 8.59 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 2H), 7.13 – 7.00 (m, 1H), 5.42 (dd, *J* = 13.8, 8.8 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.99 (dd, *J* = 11.8, 9.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.92 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H).



- 20 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (43)

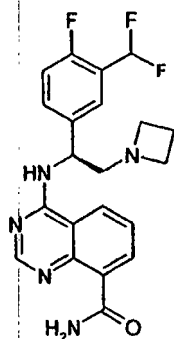
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 484

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 21

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 69

- 5 Example 43 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)ethanol. LCMS [396.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.70 – 8.50 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 13.9, 8.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 3.05 – 2.93 (m, 1H),  
10 2.72 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (p, J = 6.9 Hz, 2H).



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (44)

15

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.7

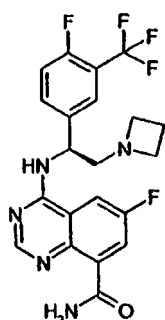
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 41

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7.3

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 75

20

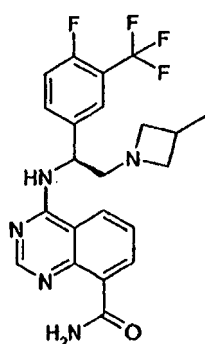
- Example 44 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl)ethanol. LCMS [416.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.70 – 8.49 (m, 2H), 7.89 – 7.64 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.52 (s,  
25 1H), 3.60 – 2.72 (m, 9H), 1.97 (s, 2H).



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-6-fluoro-quinazoline-8-carboxylic acid amide (45)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.5  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 33  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 5.9  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 290

- 10 Example 45 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol and using the 6-fluoro derivative of D. LCMS [452.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 – 8.48 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 1H), 5.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 14.9, 7.1 Hz, 4H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 1.92 (p, J = 6.9 Hz, 2H).



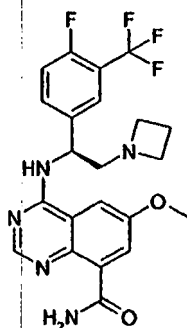
- 20 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-(3-methyl-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (46)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4.9  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 427

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 7.5

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 390

Example 46 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol and using 3-methylazetidine. LCMS [448.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 5.49 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.87 – 2.70 (m, 2H), 2.39 (tt, J = 16.8, 8.5 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H).



4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methoxyquinazoline-8-carboxylic acid amide (47)

15

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,2

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 27

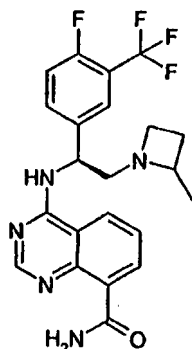
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 1.5

Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 200

20

Example 47 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol and using the 6-methoxy derivative of D. LCMS [464.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.77 (m, 3H), 7.54 – 7.41 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (dq, J = 17.2, 6.8 Hz, 5H), 3.02 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.94 (p, J = 6.9 Hz, 2H).

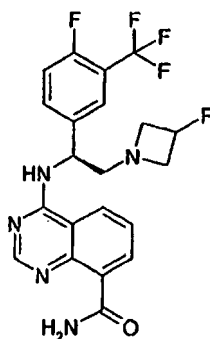
25



4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-(2-methyl-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (48)

- 5 IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3  
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 391  
Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 11  
Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 120

- 10 Example 48 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol and using 2-methylazetidine. LCMS [448.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 29.4, 7.8 Hz, 1H), 8.60 (ddd, J = 8.7, 7.9, 1.7 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 5.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.25 – 3.06 (m, 2H), 3.03 – 2.61 (m, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 15.8, 8.6 Hz, 1H), 1.07 (dd, J = 47.8, 6.0 Hz, 3H).



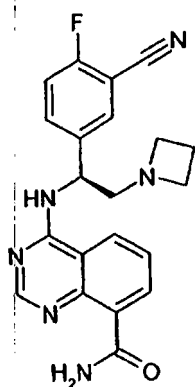
- 20 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (49)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 116

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 16Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 540

- 5 Example 49 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol and using 3-fluoroazetidine. LCMS [452.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.68 – 8.50 (m, 3H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 5.54 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 5.24 – 4.99 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 24.2, 15.2, 6.9 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 11.9, 9.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H).



- 15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyano-4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (50)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3.3

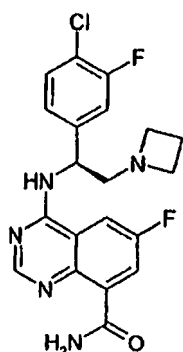
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 246

Akt1 IC<sub>50</sub> [nM]: 83

- 20 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 650

- 25 Example 50 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-5-(1-amino-2-hydroxyethyl)-2-fluorobenzonitrile. LCMS [391.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 2H), 8.53 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.51 – 5.35 (m, 1H), 3.25

– 3.08 (m, 4H), 2.95 (dt,  $J = 16.3, 8.1$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 11.9, 6.2$  Hz, 1H), 1.92 (p,  $J = 7.0$  Hz, 2H).



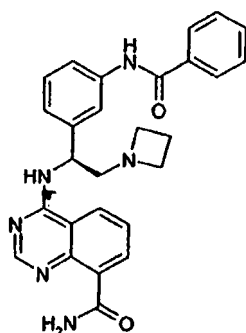
- 5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-fluoro-quinazoline-8-carboxylic acid amide (51)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 64

- 10 Aurora B IC<sub>50</sub> [nM]: 54

Example 51 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-chloro-3-fluorophenyl)ethanol and using the 6-fluoro derivative of compound D. LCMS [418.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.43 (dd,  $J = 9.4, 2.8$  Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J = 8.6, 2.8$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 10.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.63 (dd,  $J = 9.4, 4.4$  Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 2H).

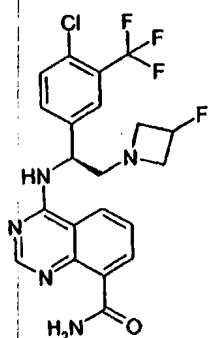


- 20 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-benzoylamino-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (52)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 440

Aurora B IC<sub>50</sub> [uM]: >10

Example 52 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-N-(4-(1-amino-2-hydroxyethyl)phenyl)benzamide. LCMS [467.2 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.55 (d, J = 48.2 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).



4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide (53)

Example 53 was prepared following the general synthesis of A-E starting with (S)-2-amino-2-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol and using 3-fluoroazetidine. LCMS [468.2 (M+1)].

#### Biological Activity

#### 20 p70S6K Enzyme Assay

p70S6K inhibitor compounds were diluted and plated in 96 well plates. A reaction mixture including the following components were then added to the compound plate to initiate the enzyme reaction; P70S6K (3 nM, T412E mutant, Millipore) was mixed with 24 μM ATP in an assay buffer containing 100 mM Hepes (pH 7.5), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT, 0.015% Brij and 1 μM of the substrate peptide FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derived from the S6 ribosomal protein sequence, FITC = fluorescein isothiocyanate, AHA = 6-aminohexanoic acid). The reaction was incubated for 90 min at 25° C, before the addition of 10 mM EDTA to stop the reaction. The proportion of substrate and product

(phosphorylated) peptide was analysed on a Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, using a pressure of - 1.4 psi, and upstream and downstream voltages of - 3000 and - 700 respectively. Product peaks were resolved before substrate peaks on the resulting chromatograms.

- 5 To assess the inhibitory potential of the compounds, IC50-values were determined, as shown in Chemical Synthesis section above.

#### Cellular Activity Assay

- 10 MDA-MB-468 cells were grown in DMEM containing glutamine supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (FBS) and 1X antibiotics. Cells were maintained by splitting 1:3 twice a week.

For the assay, cells were plated the evening before at a density of 4000 cells per well in black polyD lysine coated 384 well plates. Cells were incubated overnight (16 to 20

- 15 hours) in growth media. Compounds at an appropriate concentration were added to the wells and incubated for 2 hr. Controls included: i) no primary, ii) rabbit isotype, iii) propidium iodide (red) only and iv) anti-phospho-S6 antibody alone (green only). Cells were then fixed in 4% paraformaldehyde for 15 - 20 minutes at room temperature, then washed 3 x 80 ul with PBS.

- 20 50 ul 10% normal goat serum (NGS) with 0.2% triton X 100 in PBS were added and incubated for 30 to 60 minutes at room temperature. Anti-phospho-S6 antibody was diluted 1:800 2% with NGS in 0.2% TritonX-100 and 30 ul added to appropriate wells. The wells were incubated overnight at 4 degrees Celsius.

- 25 Then the wells were washed with 3 x 80 uL PBS. The secondary green fluorescence labeled antibody (Alexa Fluor® 488 F(ab')<sub>2</sub> fragment goat Anti-rabbit IgG (H+L)), was diluted 1:1500 in 2% NGS with 0.2% TritonX-100, and 30 ul were added to the appropriate wells which were then incubated in the dark at room temperature for 60 minutes. Then they were washed with 4 x 80 ul PBS. Propidium iodide (1.5 mM stock) was diluted 1:1000 in PBS, and 50 ul were added to the appropriate wells and incubated
- 30 for 30 minutes at room temperature in the dark. Propidium iodide was not washed out. Plates were read on the Acumen Explorer.

Red and green cell populations were determined using controls. The number of green cells (pS6) and total number of cells (red) were then counted and the percentage of green cells was calculated. Percent positive cell data was plotted on a log scale against

concentration of compounds and IC50 values were calculated from dose response curves.

#### Aurora B Kinase Assay

5

To measure inhibitor activity of Aurora B inhibitors in the Caliper Life Sciences LC3000, a TTP Mosquito liquid handling instrument was used to place 0.25 ul of the appropriate concentration of inhibitor in 100% DMSO (for a dose response curve calculation) into each well of a 384-well plate. To this reaction components was added to a final volume of 25 ul:

10

0.1 ng/ul GST-Aurora B (1-344 amino acids), (Carna Biosciences 05-102. N-terminal GST fusion with His tagged INCEP, accession number Q96GD4).

15

10 uM ATP (Fluka, 02055)

1 mM DTT (Sigma, D0632)

1 mM MgCl2 (Sigma, M1028)

1 uM substrate peptide (sequence FITC-LRRASLG-(CONH2), synthesized by Tufts Peptide Synthesis service.

100 mM HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338)

20

0.015% Brij-35 (Sigma, B4184)

The reaction was incubated for 90 min at 25 C, and then stopped by the addition of 70 ul of Stop buffer (100 mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij-35, 10 mM EDTA (Sigma, E7889)).

25

The plate was read on a Caliper LC 3000 in an Off-Chip mobility shift assay format, using the following parameters for a 12-sipper chip: screening pressure -1.8 psi, upstream voltage -2700, downstream voltage -1000. These conditions caused unphosphorylated substrate and phosphorylated product peptide to resolve as separate peaks allowing direct measurement of percentage of conversion of substrate to product.

30

The percent conversion was plotted against concentration of inhibitor to produce a sigmoidal dose response curve, from which an IC50 was calculated using XLFit for Microsoft Excel.

35

122  
143

**AKT/PKB Kinase Assay**

In order to measure AKT inhibition in the Caliper Life Sciences LC3000, a TTP Mosquito liquid handling instrument was used to place 125 nl of the appropriate concentration of inhibitor in 100 % DMSO (for a dose response curve calculation) into each well of a 384-well plate. To this reaction components were added to a final volume of 12.5 ul:

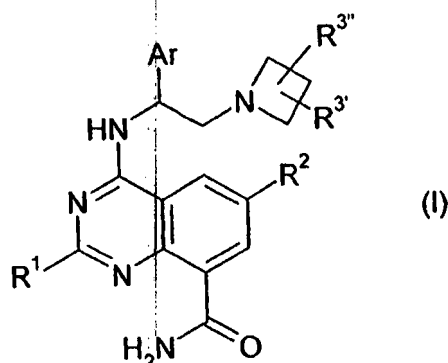
- 0.1 ng/ul His-AKT (Full Length), (Invitrogen, Part # P2999, Lot # 641228C)
- 160 uM ATP (Fluka, 02055)
- 10 1 mM DTT (Sigma, D0632)
- 1 mM MgCl<sub>2</sub> (Sigma, M1028)
- 1 uM substrate peptide (sequence FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH<sub>2</sub>), synthesized by Tufts Peptide Synthesis service.
- 100 mM HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338)
- 15 0.015 % Brij-35 (Sigma, B4184)

The reaction was incubated for 90 min at 25 C, and then stopped by the addition of 70 ul of Stop buffer (100 mM HEPES pH 7.5, 0.015 % Brij-35, 10 mM EDTA (Sigma, E7889)).

- 20 The plate was read on a Caliper LC 3000 in an Off-Chip mobility shift assay format, using the following parameters for a 12-sipper chip: screening pressure -2.3 psi, upstream voltage -500, and downstream voltage -3000.
- These conditions cause unphosphorylated substrate and phosphorylated product peptide to resolve as separate peaks allowing direct measurement of percentage of conversion
- 25 of substrate to product. The percent conversion was plotted against concentration of inhibitor to produce a sigmoidal dose response curve, from which an IC<sub>50</sub> was calculated.

## Claims

1. A compound of Formula (I)



and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein:

10 R¹ is H or LA;

R² is Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, CONH₂ or A;

R³, R³' independently are H, LA or Hal,

15 Ar is a mono- or bicyclic aromatic homo- or heterocycle having 0, 1, 2, 3 or 4 N, O and/or S atoms and 5, 6, 7, 8, 9, or 10 skeleton atoms, which may be unsubstituted or, independently of one another, mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, Ar1, OH, SH, OA, O(Ar1), NH₂, NHA, NH(Ar1), NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONH(Ar1), CONA₂, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHCONH₂, NHSO₂A, NHSO₂(Ar1), COA, CO(Ar1), SO₂NH₂, SO₂A, SO₂(Ar1) and/or SO₂Hal, and in which a ring N-atom may be substituted by an O-atom to form an N-oxide group, and in which in the case of a bicyclic aromatic cycle one of the two rings may be partly saturated,

20 Ar1 is a monocyclic aromatic homo- or heterocycle having 0, 1, 2 or 3 N, O and/or S atoms and 5 or 6 skeleton atoms, which may be unsubstituted or, independently of one another, mono-, di- or trisubstituted by Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) and/or SO₂Hal,

25 A is unbranched or branched linear or cyclic alkyl having 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 C atoms, in which one or two CH₂ groups may be replaced by an O or S

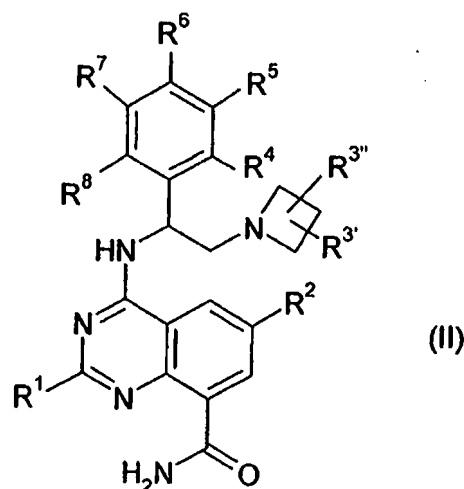
atom and/or by an -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- or -CH=CH- group, and in which 1-3 H atoms may be replaced by Hal, and in which one or two CH<sub>3</sub> groups may be replaced by OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> or CN,

- 5 LA is unbranched or branched, linear alkyl having 1, 2, 3 or 4 C atoms, wherein 1, 2 or 3 H atoms may be replaced by Hal, e.g. methyl, ethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, and

Hal is F, Cl or Br.

10

2. The compound according to Claim 1, which is defined by Formula (II),



(II)

and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios,

- 15 wherein:

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, independently are H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH<sub>2</sub>, CONH(LA), CON(LA)<sub>2</sub>, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(LA), CO(LA), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(LA) or SO<sub>2</sub>Hal,

- 20 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> together with the phenyl group they are attached to, may form a 9 or 10 membered bicyclic ring system, in which 1 or 2 of the non-phenyl carbon atoms may be independently replaced by NH, O or S, in which the cycle formed by R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> may be unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or LA,

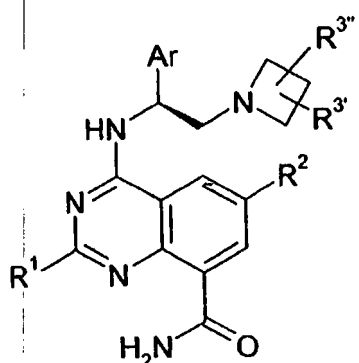
- 25 One of R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>

may be Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1),  
NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(Ar1), CO(Ar1) or SO<sub>2</sub>(Ar1),

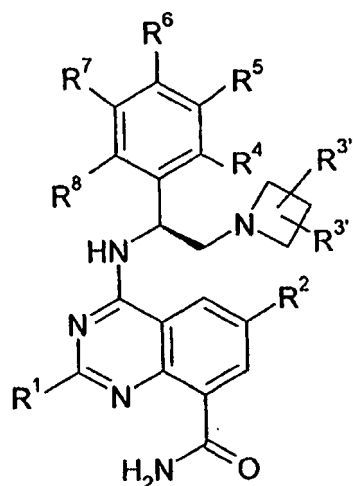
while the other two of R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> are not Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1),  
NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(Ar1), CO(Ar1) or SO<sub>2</sub>(Ar1),

5 and the remaining substituents have the meanings indicated for Formula (I).

3. The compound according to Claims 1 or 2, which is defined by Formulae (I') or (II'),



(I')



(II')

10 and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of  
the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein all substituents have the  
meanings indicated for Formulae (I) or (II).

4. The compound according to Claims 2 or 3, which conforms to Formulae (II) or (II'), or  
its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the  
15 foregoing, including mixtures thereof in all ratios, in which the residues not designated in  
greater detail have the meaning indicated for Formula (II), but in which

in Subformula 1

20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> independently are H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)<sub>3</sub>,  
OC(Hal)<sub>3</sub>,

in Subformula 2

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> are H,

25 in Subformula 3

R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup> independently are H, OH or F,

- in Subformula 4  
R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> independently are H, F or Cl,
- 5 in Subformula 5  
R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> independently are H, F, Cl, Br, CN, methoxy or CF<sub>3</sub>,
- in Subformula 6  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> together with the phenyl group they are attached to,  
10 form benzo-1,2-dioxolyl, of which the carbon atom bridging the two oxygen atoms may be unsubstituted, or mono- or disubstituted by F or methyl,
- in Subformula 7  
15 R<sup>6</sup> is H, F, Cl or CF<sub>3</sub>,
- in Subformula 8  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> independently are H, F, Cl, Br, methyl, CHF<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>,
- 20 in Subformula 9  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> are H,
- in Subformula 10  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> are H,  
25 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> are independently H, F, Cl, Br, methyl, CHF<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>,
- in Subformula 11  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> are H,  
R<sup>5</sup> is Br, methyl, CHF<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>,  
30 R<sup>6</sup> is F, Cl or CF<sub>3</sub>,  
R<sup>7</sup> is H or F,
- in Subformula 12  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> are H,  
35 R<sup>3'</sup> is F, or methyl,

R<sup>3''</sup> is H,  
R<sup>5</sup> is Br, methyl, CHF<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>,  
R<sup>6</sup> is F, Cl or CF<sub>3</sub>,  
R<sup>7</sup> is H or F,

5

5. The compound according to Claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

10

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

15

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

20

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-bromophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

25

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyanophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

30

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-bromophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-fluoro-4-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

35

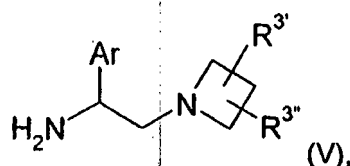
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,4-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,6-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,4,5-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,3,4-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(1-benzo[1,3]dioxol)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
- 10 amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-phenyl-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(3-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-cyano-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
- 15 amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 20 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,5-di-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-
- 25 carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 30 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-1-(4-Chloro-phenyl)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-1-(3,4-Difluoro-phenyl)-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-
- 35 carboxylic acid amide;

- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-isopropylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-carbamoylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-isopropoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4,5-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 10 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyano-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4-difluoro-5-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluoro-4,5-dichlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-methylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 20 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-difluoromethyl-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-6-fluoroquinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 25 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-2-(3-methylazetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-6-methoxyquinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-2-(2-methylazetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 30 4-[(S)-2-(3-Fluoroazetidin-1-yl)-1-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyano-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-fluoro-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-benzoylamino-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 5 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios.
- 10 6. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 5, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, as active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15 7. A compound of any of claims 1 to 5, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, for use as a medicament.
8. A compound of any of claims 1 to 5, and/or its stereoisomers or tautomers, or
- 20 pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, for treating hyperproliferative diseases.
9. The compound of claim 8, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein
- 25 the disease is selected from the group consisting of cancer, inflammation, pancreatitis or kidney disease, pain, benign hyperplasia of the skin, restenosis, prostate, diseases related to vasculogenesis or angiogenesis, tumor angiogenesis, skin diseases selected from psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma and
- 30 Kaposi's sarcoma.
10. Use of a compound of any of claims 1 to 5, or and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof
- 35 in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of hyperproliferative diseases.

11. Use according to claim 10 wherein the disease is selected from the group consisting of cancer, inflammation, pancreatitis or kidney disease, pain, benign hyperplasia of the skin, restenosis, prostate, diseases related to vasculogenesis or angiogenesis, tumor angiogenesis, skin diseases selected from psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma and Kaposi's sarcoma.
12. A method for treating hyperproliferative diseases, comprising administering to a subject a compound of any of claims 1 to 5, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios.
13. The method of claim 12, wherein the disease is selected from the group consisting of cancer, inflammation, pancreatitis or kidney disease, pain, benign hyperplasia of the skin, restenosis, prostate, diseases related to vasculogenesis or angiogenesis, tumor angiogenesis, skin diseases selected from psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma and Kaposi's sarcoma.
14. Set (kit) consisting of separate packs of
- a) an effective amount of a compound according to any of Claims 1 to 5 and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, and
- b) an effective amount of a further medicament active ingredient.
15. Process for the manufacture of compounds of Formula (I), wherein LG is a leaving group, and the remaining substituents have the meaning as defined for Formula (I) in Claim 1,
- wherein a compound of Formula (V)

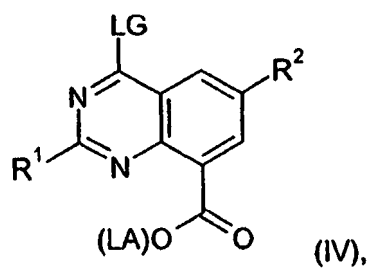


is reacted with a compound of Formula (IV)

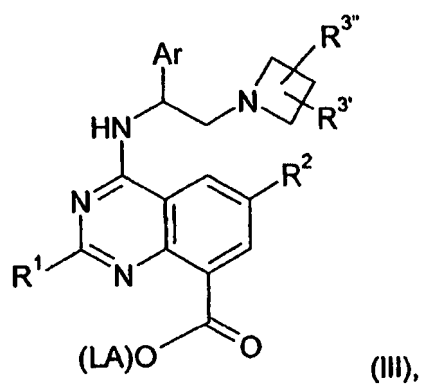
123  
204

WO 2012/069146

PCT/EP2011/005691



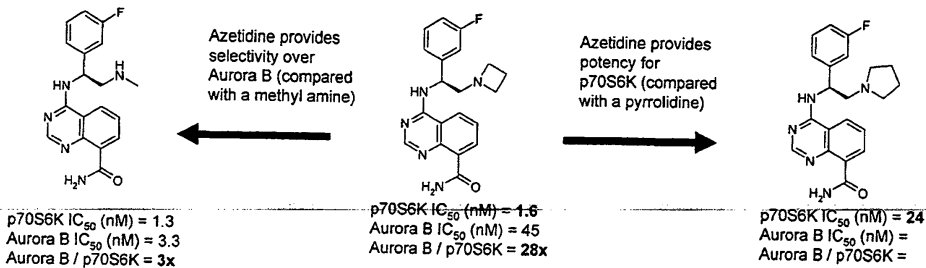
to yield a carboxylic ester compound of Formula (III),



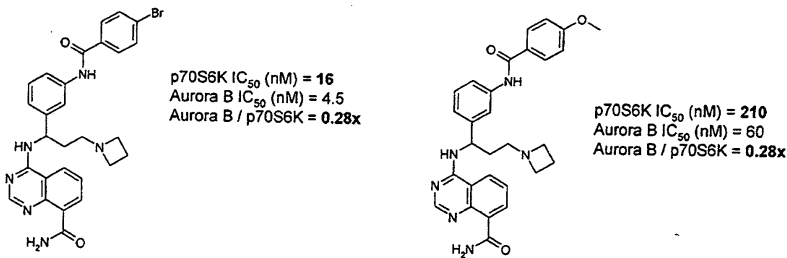
which is then converted to a carboxamide compound of Formula (I).

Fig.1

Panel A



Panel B



Compounds with ethyl azetidine are not potent against p70S6K and are selective for Aurora B

Handwritten signature/initials.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
31 May 2012 (31.05.2012)



(10) International Publication Number  
**WO 2012/069146 A1**

(51) International Patent Classification:  
C07D 403/12 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/EP2011/005691

(22) International Filing Date:  
11 November 2011 (11.11.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/417,131 24 November 2010 (24.11.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK  
PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250,  
64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and

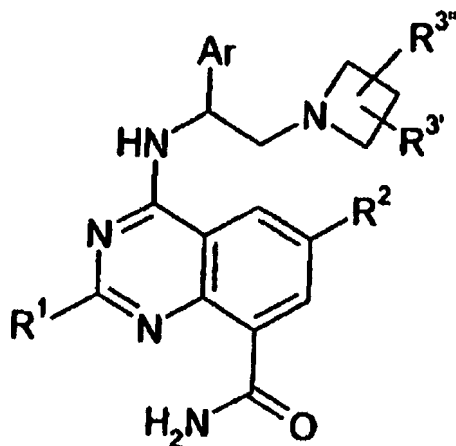
(75) Inventors/Applicants (for US only): **HUCK, Bayard, R.** [US/US]; 50 Woodmere Drive, Sudbury, MA 01776 (US). **JONES, Reinaldo** [US/US]; 31 Highland Ave., Lowell, MA 01851 (US). **XIAO, Yufang** [US/US]; 11 Ames Avenue, Lexington, MA 02421 (US). **NEAGU, Constantin** [RO/US]; 15 Marlboro Street Apt# 3, Belmont, MA 02478 (US). **BANKSTON, Donald** [US/US]; 95 Phillips Rd, Pembroke, MA 02359 (US). **GOUTOPOULOS, Andreas** [GR/US]; 73 Worcester St., Apt 5, Boston, MA 02118 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

[Continued on next page]

(54) Title: QUINAZOLINE CARBOXAMIDE AZETIDINES



(I)

(57) Abstract: The invention provides novel quinazoline carboxamide azetidine compounds according to Formula (I) and use for the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer.

WO 2012/069146 A1

201

WO 2012/069146 A1



TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/005691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D403/12  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2010/093419 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SUTTON AMANDA E [US]; RICHARDSON THOMAS E [US]) 19 August 2010 (2010-08-19) cited in the application page 22 examples 2, 4-7, 12, 14, 82, 96, 185, 279, 511, 621, 698 | 1-15                  |
| A         | WO 2009/010139 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; SIRRENBURG CHRI) 22 January 2009 (2009-01-22) claim 1                                                                                  | 1-15                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2011

Date of mailing of the international search report

16/12/2011

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

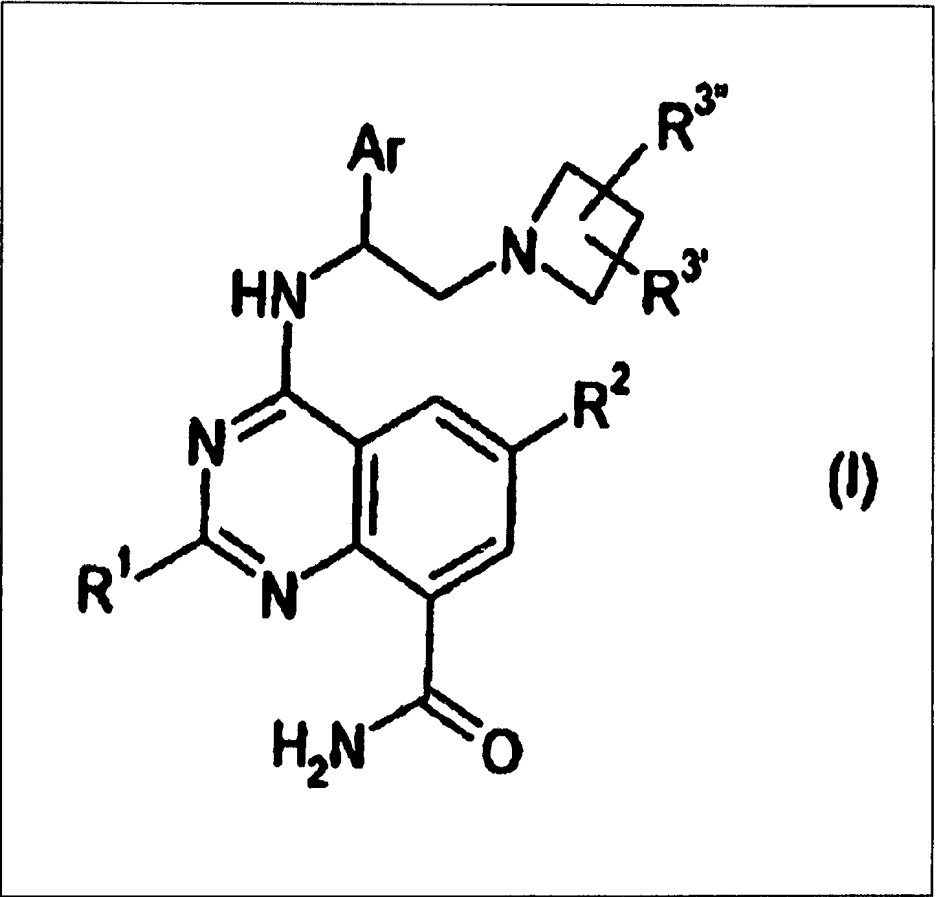
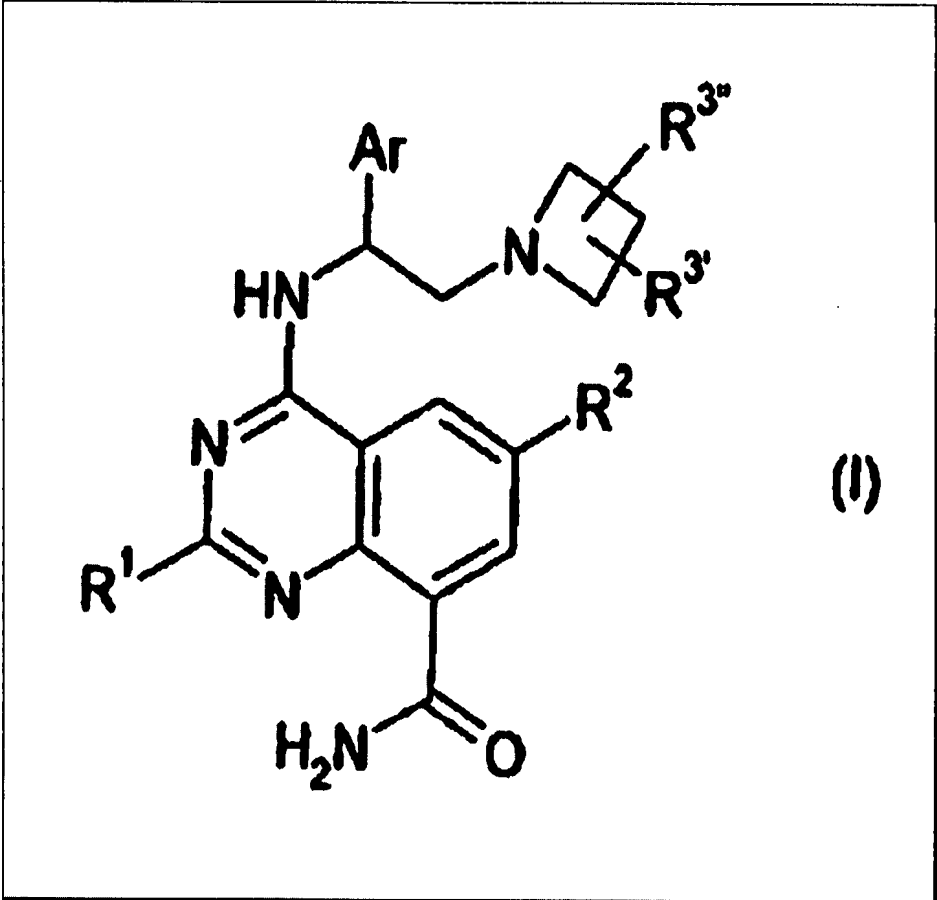
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/005691

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2010093419 A1                          | 19-08-2010          | AR 075396 A1               | 30-03-2011          |
|                                           |                     | CA 2751886 A1              | 19-08-2010          |
|                                           |                     | EP 2396307 A1              | 21-12-2011          |
|                                           |                     | WO 2010093419 A1           | 19-08-2010          |
| WO 2009010139 A2                          | 22-01-2009          | AR 067506 A1               | 14-10-2009          |
|                                           |                     | AU 2008278032 A1           | 22-01-2009          |
|                                           |                     | CA 2694475 A1              | 22-01-2009          |
|                                           |                     | CN 101743229 A             | 16-06-2010          |
|                                           |                     | DE 102007032739 A1         | 15-01-2009          |
|                                           |                     | EA 201000098 A1            | 30-06-2010          |
|                                           |                     | EP 2164833 A2              | 24-03-2010          |
|                                           |                     | JP 2010533132 A            | 21-10-2010          |
|                                           |                     | KR 20100044846 A           | 30-04-2010          |
|                                           |                     | US 2010234324 A1           | 16-09-2010          |
|                                           |                     | WO 2009010139 A2           | 22-01-2009          |

181  
210



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                              |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>                     | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144136- -00000-0000

Fecha: 2013-06-17 15:26:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 189 **210**