Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 89236 0000 0000	2016-04-08 15:52:59	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 1387
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	33632	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	INHIBIDORES DE KRAS G12C

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	ARAXES PHARMA LLC	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	11119 North Torrey Pines Road, Suite 125 La Jolla, California 92037	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - LA JOLLA
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 4097584-			

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	ARAXES PHARMA LLC	NN	4097584

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Liansheng LI	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	13569 Arroyo Dale Lane, San Diego, California 92130	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - SAN DIEGO

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5 Inventor(es)

	Apellidos - Nombres	Domicilio
1.	LI Liansheng	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	FENG Jun	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	WU Tao	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	LIU Yi	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	LIU Yuan	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	LONG Yun Oliver	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7.	REN Pingda	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6 Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	13569 Arroyo Dale Lane, San Diego, California 92130

2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	6160 Quail Run Street, San Diego, California 92130
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	CARLSBAD	2355 Terraza Guitara Carlsbad, California 92009
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	4841 Barlows Landing Cove San Diego, California 92130
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	3871 Camino Lindo San Diego, California 92122
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	10763 Santa Tomasa Avenue San Diego, California 92127
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	5534 Havenridge Way San Diego, California 92130

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder	
Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/060036	**Fecha Solicitud:**	10/10/2014

Número Publicacion:	WO2015/054572	Fecha Publicacion:	16/04/2015

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/889,460	10/10/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	62/034,619	07/08/2014
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	62/052,366	18/09/2014
4.	JORDAN	JO	289/2014	09/10/2014
5.	TAIWAN - REPUBLICA DE CHINA	TW	103135318	09/10/2014

10	Reivindicaciones

Número reivindicaciones:	95	Pago Reivindicaciones:	No

11	Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ 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 resolucón 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

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

INHIBIDORES DE KRAS G12C

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige en general a compuestos novedosos y métodos para su preparación y su uso como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proteína RAS representa un grupo de proteínas globulares monoméricas relacionadas íntimamente de 189 aminoácidos (masa molécular 21 kDa) las cuales están vinculadas con la membrana plásmica y se unen a GDP o GTP. La proteína RAS actúa como un interruptor molécular. Cuando RAS contiene GDP unida, se encuentra en posición de inactividad o en la posición de apagado y está “inactiva”. Como respuesta a la exposición de la célula a ciertos estímulos que fomentan el crecimiento, se induce a RAS a intercambiar su GDP unido por una GTP. Con la GTP unida, RAS es “encendido” y puede actuar recíprocamente y activar otras proteonas (sus “objetivos cadena abajo”). La proteína RAS propiamente la posee una capacidad intrínseca sumamente baja para hidrolizar GTP de nuevo en GDP; por ende, se coloca en el estado inactivo. Desactivar RAS requiere unas proteínas extrínsecas denominadas proteínas de activación de GTPasa (GAP) que actúan recíprocamente con RAS y aceleran considerablemente la conversión de GTP en GDP.

Cualquier mutación en RAS que afecte su capacidad de actuación recíproca con GAP o de conversión de GTP de nuevo en GDP conduce a una activación prolongada de la proteína y, en consecuencia, a una señal prolongada dirigida a la célula que le indica continuar creciendo y dividiéndose. Puesto que estas señales conducen al crecimiento y a la división celular, una señalización demasiado activa de RAS puede por ultimo conducir al cáncer.

Estructuralmente, las proteínas RAS contienen un dominio G responsable de la actividad enzimática de RAS – el nucleótido, la guanina que se une y la hidrólisis (reacción de GTPase). Contiene también una extensión de Terminal C, conocida como caja CAAX, la cual puede modificarse de manera postraduccional y seleccionar como meta la proteína a la membrana. El dominio G es aproximadamente 21–25 kDa en tamaño y contiene un asa de unión a fosfato (bucle P). El asa P representa la bolsa donde se unen los nucleótidos en la proteína y ésta es la parte rígida del dominio con residuos de aminoácidos conservados esenciales para la unión de nucleótidos y la hidrólisis (Glicina 12, Treonina 26 y Lisina 16). El dominio G contiene también las denominadas regiones interruptor o “Switch” I (residuos 30–40) e interruptor o “Switch” II (residuos 60–76), ambas partes dinámicas de la proteína a menudo representadas como el mecanismo “accionado por resorte” debido a su capacidad para cambiar entre el estado de reposo y

el estado de carga. La actuación recíproca clave está en las uniones de hidrógeno formadas por treonina-35 y glicina-60 con el γ-fosfito de GTP que mantienen las regiones de Conmutador 1 y Conmutador 2 respectivamente en su conformación activa. Después de la hidrólisis de GTP y la liberación de fosfato, estos dos últimos se relajan en una conformación de estado de GDP inactivo.

Los miembros más destacados de la subfamilia RAS son HRAS, KRAS y NRAS, principalmente por estar implicadas en numerosos tipos de cáncer. Sin embargo, existen muchos otros miembros incluyendo DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS y RRAS2.

Las mutaciones en cualquiera de las tres isoformas principales de genes RAS (HRAS, NRAS o KRAS) están entre los eventos más frecuentes de la tumorigénesis humana. Se ha determinado que aproximadamente 30% de todos los tumores humanos porta alguna mutación de genes RAS. Cabe destacar que las mutaciones KRAS se detectan en 25-30% de los tumores. En comparación, las tasas de mutación oncogénica que aparece en los miembros de la familia NRAS y HRAS son mucho menores (8% y 3% respectivamente). Las mutaciones KRAS más frecuentes ocurren en el residuo G12 y G13 en el asa y en el residuo Q61.

G12C es una mutación frecuente del gen KRAS (glicine-

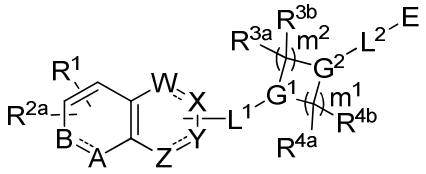
12 a cisteína). Se ha detectado esta mutación en aproximadamente 13% de casos de cáncer, aproximadamente 43% de casos de cáncer pulmonar y casi 100% de poliposis vinculada a MYH (síndrome de cáncer de colon hereditario). Sin embargo, es un desafío seleccionar como meta este gen con moléculas pequeñas.

Por lo tanto, aunque se ha avanzado en este campo, persiste la necesidad dentro de la tecnología de mejorar los compuestos y métodos para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, mediante la inhibición de KRAS, HRAS o NRAS. La presente invención satisface esa necesidad y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En resumen, la presente invención proporciona compuestos, incluyendo estereoisómeros, sales aceptables farmacéuticamente, tautómeros y profármacos, los cuales son capaces de modular proteínas KRAS, HRAS y/o NRAS mutantes G12C. En algunos casos, los compuestos actúan como electrófilos capaces de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Se proporcionan también métodos para el uso de los compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, como por ejemplo cáncer.

En una modalidad, se proporcionan los compuestos que tienen la estructura siguiente (I):



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, estereoisómero o profármaco del mismo, en donde R^1, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X y, Z y E son según se definen en el presente documento. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores de la estructura (I) y un soporte aceptable farmacéuticamente se proporcionan también en otras modalidades diversas.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualesquiera uno o más de los compuestos de la estructura (I) a un sujeto que lo necesite.

Otros métodos proporcionados incluyen un método para regular la actividad de una proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C, el método comprende la reacción de la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C con cualquiera de los compuestos de la estructura (I). En otras modalidades, se proporciona también un método para inhibir la proliferación de una población celular, el método comprende poner en contacto la población

celular con cualquiera de cualquiera de los compuestos de la estructura (I).

En otras modalidades, la invención se dirige a un método para tratar un trastorno mediado por una mutación de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un sujeto que lo necesite, el método comprende:

determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C; y

de determinarse que el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, proceder a administrar a el sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de uno o más compuestos de la estructura (I).

En otras modalidades adicionales, la invención se dirige a un método para preparar una proteína marcada KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, el método comprende la reacción de KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con un compuesto de la estructura (I), para obtener la proteína marcada KRAS, HRAS o NRAS G12C.

Estos y otros aspectos de la invención serán aparentes en referencia a la descripción detallada siguiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos semejantes. Los tamaños y posiciones relativas de elementos en las figures no están dibujados a escala necesariamente y algunos de estos elementos se agrandan

y ubican de manera arbitraria para mejorar la legibilidad de las figuras. Adicionalmente, las formas particulares de los elementos según se ilustran no pretenden transmitir información concerniente a la forma real de los elementos particulares y se seleccionaron únicamente por la facilidad de reconocimiento en las figuras.

La Fig. 1 ilustra la actividad enzimática de RAS.

La Fig. 2 representa una ruta de transducción de señales de RAS.

La Fig. 3 muestra algunos oncogenes frecuentes, su respectivo tipo de tumor y las frecuencias de mutación acumuladas (todos los tumores).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la descripción siguiente, se establecen ciertos detalles específicos a objeto de proporcionar una comprensión cabal de diversas modalidades de la invención. Sin embargo, la persona capacitada en la tecnología entiende que la invención puede llevarse a la práctica sin estos detalles.

Salvo que el contexto lo exija de otro modo, a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, la palabra “comprende” y sus variaciones, como por ejemplo, “comprende” y “que comprende” se interpretarán en un sentido abierto e incluyente, es decir, como “incluyendo, no taxativamente”.

Las referencias a todo lo largo de esta descripción a “una modalidad” o “la modalidad” significa que una

característica, estructura o ventaja particular descrita en vinculación con la modalidad está incluida en como mínimo una modalidad de la presente invención. Por ende, las apariciones de las frases “en una modalidad” o “en la modalidad” en diversos lugares a todo lo largo de esta descripción no son necesariamente todos referentes a la misma modalidad. Adicionalmente, las ventajas, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado entendido por las personas capacitadas en la tecnología a las cuales pertenece esta invención. Según se usa en la descripción y reivindicaciones, la forma singular “un”, “una”, “el” y “la” incluye referencias plurales salvo que el contexto lo dicte claramente de otro modo.

“Amidinilo” se refiere a un radical de la forma $-(C=NR_a)NR_bR_C$, en donde R_a, R_b y R_C son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6.

“Amino” se refiere al radical $-NH_2$.

“Aminilosulfona” se refiere al radical $-S(O)_2NH_2$.

“Carboxi” o “carboxilo” se refiere al radical $-CO_2H$.

“Ciano” se refiere al radical –CN.

“Guanidinilo” se refiere a un radical de la forma $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_C$, en donde R_a, R_b, R_C y R_d son cada uno por separado

H o alquilo C_1-C_6.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical –OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, el cual es saturado o insaturado (*es decir,* contiene uno o más enlaces dobles y/o triples), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}), preferiblemente uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o uno a seis átomos de carbono (alquilo C_1-C_6) y el cual está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, *por ejemplo,* metilo, etilo, *n*–propilo, 1–metiloetil (*iso*–propilo), *n*–butilo, *n*–pentilo, 1,1–dimetiloetil (*t*–butilo), 3–metilohexilo, 2–metilohexilo, etenilo, prop–1–enilo, but–1–enilo, pent–1–enilo, penta–1,4–dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y otros semejantes. Alquilo incluye alquenilos (una o más uniones dobles carbono–carbono) y alquinilos (una o más uniones triples carbono–carbono como por ejemplo etinilo y otros semejantes). "Amidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente de amidinilo. "Guanidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un

sustituyente de guanidinilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilo, amidinilalquilo y/o guanidinilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que enlaza con el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, el cual es saturado o insaturado (*es decir,* contiene uno o más uniones dobles y/o triples) y que tienen desde uno a doce átomos de carbono, *por ejemplo,* metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y otros semejantes. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o doble y al grupo radical a través de un enlace sencillo o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileno con el resto de la molécula y con el grupo radical puede ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida.

"Alquilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es cadena de cicloalquilo según se define en el presente documento y R_d es un radical alquilo según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilcicloalquilo

está opcionalmente sustituido.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. "Amidinilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de amidinilo en el grupo alquilo. "Guanidinilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprenden como mínimo un sustituyente de guanidinilo en el grupo alquilo. "Alquilcarbonilaminilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente alquilcarbonilaminilo en el grupo alquilo. "Heterociclilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de heterociclilo en el grupo alquilo. "Heteroarilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de heteroarilo en el grupo alquilo. "Aminilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de la forma $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6, en el grupo alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alcoxi, amidinilalquiloxi, guanidinilalquiloxi, alquilcarbonilaminilo, heterociclilalquiloxi, heteroarlialquiloxi y/o aminilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la

fórmula $-R_bOR_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono y Rb es un radical alquileno según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alcoxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Alcoxicarbonil" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)OR_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical arilo según se define en el presente documento. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo ariloxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, por separado, un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Un grupo "haloalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente halo en el grupo alquilo. Un grupo "hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente hidroxilo en el grupo alquilo. Un grupo "amidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. Un grupo

"guanidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo y/o guanidinilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente de aminilo ($-NR_aR_b$ en donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6). El sustituyente de aminilo puede ser un carbono terciario, secundario o primario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_aR_b$ en donde R_a es H o alquilo C_1-C_6 y R_b es aminilalquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNH_2$ en donde R_a es alquileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNR_bR_C$ en donde R_a es alquileno y R_b y R_C son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6, en el entendido de que uno

de R_b o R_C es alquilo C_1-C_6. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NH(C=O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido. Un alquenilocarbonilaminilo es un alquilcarbonilaminilo que contiene como mínimo un enlace doble carbono-carbono. Un grupo alqueenilocarbonilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Alquilcarbonilaminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bNH(C=O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono y R_b es alquileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilcarbonilaminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente de alquilaminilo. El sustituyente de alquilaminilo puede ser un carbono terciario, secundario o primario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilcarbonilo" se refiere a un radical de la

fórmula –C(=O) R_aR_b donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula –C(=O)NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo, en el entendido de que como mínimo uno de R_a o R_b es alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula –RCC(=O)NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo y R_C es alquileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilcarbonilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilcarbonicicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula –RCC(=O)NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo y R_C es cicloalquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilcarbonilcicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos de hidrocarburo radical que comprende hidrógeno, 6 a 18 átomos de carbono y como mínimo un anillo aromático. A los fines de esta invención, el radical arilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el

cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados. Los radicales arilo incluyen no taxativamente, los radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (como por ejemplo en "aralquilo") pretende incluir los radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es uno o más radicales arilo según se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aralquilo está opcionalmente sustituido.

"Arilalquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es uno o más radicales arilo según se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo arilquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Arilalquilaminilo" se refiere a un radical de la

fórmula $-N(R_a)R_b-R_C$ donde R_a es H o alquilo C_1-C_6, R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es uno o más radicales arilo según se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo arilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Carboxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es un grupo carboxi según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, el grupo carboxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Cianoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es un grupo ciano según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo cianoalquilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo estable no aromático monocíclico o hidrocarbono policíclico que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados, que tienen de tres a quince átomos de carbono, que tienen preferiblemente de tres a diez átomos de carbono y el cual es saturado o insaturado y está unido al

resto de la molécula por una sola unión. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales rolicíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetilo-biciclo[2,2,1]heptanilo y otros semejantes. Un "cicloalquenilo" es un cicloalquilo que comprenden uno o más enlaces dobles carbono-carbono dentro del anillo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilo (o cicloalquenilo) está opcionalmente sustituido.

"Cianocicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es cadena de cicloalquileno y R_C es un grupo ciano según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo cianocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o cicloalquilo, en el entendido de que como mínimo uno de R_a o R_b es cicloalquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo n cicloalquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo

específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillos descrita en el presente documento la cual está fusionada con una estructura de anillos existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo fusionado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillos existente que forme parte del anillo de heterociclilo fusionado o el anillo heteroarilo fusionado es remplazado por un átomo de nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, según se define anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, según se define anteriormente, *por ejemplo,* trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical haloalquilo según se define en el presente documento que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en

la descripción, un grupo haloalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical estable de anillo no aromático de 3 a 18 miembros el cual consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heterotermos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo es oxidado adicionalmente; el átomo de nitrógeno es opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo está saturado parcial o completamente. Ejemplos de los radicales heterociclilo incluyen no taxativamente, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperacinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se afirme de otro modo

específicamente en la descripción. "Heterocicliloxi" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula por medio de una unión de oxígeno (-O-). "Heterociclilaminilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula por medio de un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C_1-C_6). Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilo, heterocicliloxi y/o heterciclilaminilo está opcionalmente sustituido.

"*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo según se define anteriormente que contiene como mínimo un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_e donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_e es un radical heterociclilo según se define anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bR_e$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_e es un radical heterociclilo según se define anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-N(RC)R_bR_e$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_e es un radical heterociclilo según se define anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno, R_C es H o alquilo C_1-C_6. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y como mínimo un anillo aromático. A los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el

cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen no taxativamente, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenilo-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y

tiofenilo (es decir, tienilo). "Heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula por medio de un enlace de oxígeno (-O-). "Heteroarilaminilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula por medio de un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C_1-C_6). Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilo, heteroariloxi y/o heteroarilaminilo está opcionalmente sustituido.

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo según se define anteriormente que contiene como mínimo un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo *N*-heteroarilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_f donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_f es un radical heteroarilo según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_bR_f donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_f es un radical heteroarilo según se define anteriormente y si el heteroarilo es un heterociclilo

que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NRCR_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_f es un radical heteroarilo según se define anteriormente y si el heteroarilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno y R_C es H o alquilo C_1-C_6. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilalquiloxi está opcionalmente sustituido. "Hidroxillalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente hidroxilo. El sustituyente de –OH puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo hidroxilalquilo está opcionalmente sustituido. "Hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente de –OH, el cual está en un carbono primario, secundario o terciario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo hidroxilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula –

SR_a donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo tioalquilo está opcionalmente sustituido.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (*por ejemplo,* alquilo, alquileno, alquilcicloalquilo, alcoxi, amidinilalquiloxi, guanidinilalquiloxi, alquilcarbonilaminilalquiloxi, heterociclilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, aminilalquiloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo, guanidinilalquilaminilo, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi ariloxi, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo, alquilcarbonilaminilalcoxi, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonicicloalquilalquilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, arilalquiloxi, arilalquilaminilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilaminilo, cianocicloalquilo, cicloalquilaminilcarbonilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilaminilo, *N*–heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquiloxi, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, *N*–heteroarilo, heteroarilalquilo,

heteroarilalquiloxi, heteroarilalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo y/o hidroxilalquilo) en donde como mínimo un átomo de hidrógeno es remplazado por una unión a átomos sin hidrógeno como por ejemplo, aunque no taxativamente: un átomo de halógeno como por ejemplo F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos como por ejemplo grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos como por ejemplo grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y sulfóxido grupos; un átomo de nitrógeno en grupos como por ejemplo aminas, amidas, alquiloaminas, dialquiloaminas, ariloaminas, alquilariloaminas, diariloaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos como por ejemplo trialquilosililo grupos, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" significa también cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por una unión de orden superior (por ejemplo, una unión doble o triple) con un heteroátomo como por ejemplo oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y nitrógeno en grupos como por ejemplo iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$,

$-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. “Sustituido significa también cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En los anteriores, R_g y R_h son iguales o diferentes y por separado hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*–heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*–heteroarilo y/o heteroarilalquilo. “Sustituido” significa además cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por una unión con un grupo aminilo, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*–heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*–heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes anteriores.

“Electrófilo” o “porción electrofílica” es cualquier porción capaz de reaccionar con un nucleófilos (por ejemplo, una porción que tiene un único par de electrones, una carga negativa, una carga negativa parcial y/o un excedente de electrones, por ejemplo un grupo –SH). Los electrófilos

normalmente son deficientes en electrones o comprenden átomos que son deficientes en electrones. En ciertas modalidades, un electrófilo contiene una carga positive o carga positive parcial, tiene una estructura de resonancia la cual contiene una carga positiva o una carga positiva parcial o es una porción en la cual la deslocalización o polarización de electrones conduce a uno o más átomos que contienen una carga positiva o una carga positiva parcial. En algunas modalidades, los electrófilos comprenden uniones dobles conjugadas, por ejemplo un compuesto α,β-insaturado carbonil o α,β-insaturado tiocarbonilo.

El término “cantidad eficaz” o “cantidad eficaz terapéuticamente” se refiere a aquella cantidad de un compuesto descrita en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación que se busca incluyendo no taxativamente tratamiento de enfermedades, según se define más adelante. La cantidad eficaz terapéuticamente puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento que se busca (en vivo), o del sujeto y el estado de enfermedad que se trata, por ejemplo, peso y edad del sujeto, gravedad del estado de enfermedad, forma de administración y otros semejantes, lo cual puede determinarse fácilmente la persona capacitada en la tecnología. El término también es pertinente a una dosis que induce una respuesta particular en células meta, por ejemplo, reducción de adhesión de plaquetas y/o migración de células. La dosis

específica varía dependiendo de los compuestos particulares escogidos, el régimen de dosis a seguir, si la administración es combinada con otros compuestos, las horas de administración, el tejido al cual se administra y el sistema de distribución física en el cual se realiza.

Según se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o estado medico incluyendo no taxativamente un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Se entiende por beneficio terapéutico la erradicación o alivio del trastorno subyacente que se trata. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o alivio de uno o más síntomas fisiológicos vinculados con el trastorno subyacente como por ejemplo se observa una mejoría en el sujeto, sin importar que el sujeto pueda seguir padeciendo del trastorno subyacente. En ciertas modalidades, para obtener un beneficio profiláctico, se administran las composiciones a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un sujeto que informa acerca de uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun cuando no se haya realizado un diagnóstico de la enfermedad.

Un “efecto terapéutico,” es el término usado en el presente documento, el cual abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico según se describe anteriormente.

Un efecto profiláctico incluye retardar o eliminar la aparición de una enfermedad o estado, retardar o eliminar la manifestación de síntomas de una enfermedad o estado, desacelerar, detener o revertir el avance de una enfermedad o estado o cualquiera de sus combinaciones.

El término “coadministración,” “administrado en combinación con” y sus equivalente gramaticales según se usa en el presente documento, abarca la administración de dos o más agentes a un animal, incluyendo seres humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas o administración en una composición en la cual ambos agentes están presentes.

“Sal aceptable farmacéuticamente” incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

“Sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente” se refiere a aquellas sales que retienen eficacia biológica y propiedades de las bases libres, las cuales no son deseables biológicamente o de otro modo y que se forman con ácidos inorgánicos como por ejemplo, no taxativamente, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y otros semejantes y ácidos orgánicos como por ejemplo, no taxativamente, ácido

acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido camfórico, ácido camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4- aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y otros semejantes.

"Sal de adición de base aceptable farmacéuticamente" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica

y propiedades de los ácidos libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Los derivados de sales de base inorgánicas incluyen no taxativamente, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y otros semejantes. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Los derivados de sales de bases inorgánicas incluyen no taxativamente, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas presentes en la naturaleza, cíclico aminas y resinas de intercambio de iones básicas, como por ejemplo amoniaco, isopropiloamina, trimetiloamina, dietiloamina, trietiloamina, tripropiloamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetiloaminoetanol, 2-dietiloaminoetanol, diciclohexiloamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metiloglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilopiperidina, resinas de poliamina y otros semejantes. Se prefieren particularmente las bases orgánicas isopropiloamina, dietiloamina, etanolamina, trimetiloamina, diciclohexiloamina, colina y cafeína.

Los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan de

manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína meta, sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína, como por ejemplo KRAS, HRAS o NRAS G12C. Por lo tanto, los términos “antagonista” e “inhibidores” se definen en el contexto del papel biológico de la proteína meta. Mientras que los antagonistas preferidos en el presente documento actúan recíprocamente de manera específica con el objetivo (por ejemplo, se unen a la meta), los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína meta mediante la actuación recíproca con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la cual la proteína meta es miembro también están incluidos específicamente en esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está vinculada al desarrollo, crecimiento o esparcimiento de un tumor.

El término “agonista” según se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o reforzar una función biológica de una proteína meta, sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína meta. Por lo tanto, el término “agonista” se define en el contexto del papel biológico del poli péptido meta. Mientras que los agonistas preferidos en el presente documento actúan recíprocamente específicamente con el objetivo (por ejemplo, se unen a la meta), los compuestos que inician o

refuerzan una actividad biológica del polipéptido meta mediante actuación recíproca con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la cual el polipéptido meta es miembro también están incluidos específicamente en esta definición.

Según se usa en el presente documento, “agente” o “agente activo biológicamente” se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico compuesto u otra porción. Los ejemplos no taxativos incluyen una molécula sencilla o compleja orgánica o inorgánica, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, una toxina o un compuesto quimioterapéutico. Se pueden sintetizar diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos con base en diversas estructuras de núcleo. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para tamizar, como por ejemplo extractos de plantas o animales y otros semejantes.

La “transducción de señales” es un proceso durante el cual señales estimulantes o inhibidoras son transmitidas hacia y dentro de una célula para provocar respuestas intracelulares. Un modulador de una ruta de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas con la misma ruta

específica de transducción de señales. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

Un “agente anticáncer”, “agente antitumor” o “agente quimioterapéutico” se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una condición neoplásica. Una clase de agentes anticáncer comprende agentes quimioterapéuticos. Se entiende por “quimioterapia” la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente de cáncer mediante diversos métodos, incluyendo vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de supositorio.

El término “proliferación celular” se refiere a un fenómeno mediante el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término abarca también el crecimiento celular mediante el cual la morfología de la célula ha cambiado (por ejemplo, ha aumentado de tamaño) consistente con una señal proliferativa.

El término “inhibición selectiva” o “inhibir selectivamente” se refiere a un agente activo biológicamente y la capacidad del agente para reducir de manera preferente la actividad de señalización del objetivo en comparación con la actividad de señalización fuera del objetivo, por medio de actuación recíproca directa o indirecta con el objetivo.

“Sujeto” se refiere a un animal, como por ejemplo un

mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humanas como veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero y en algunas modalidades el sujeto es un ser humano.

"Mamífero" incluye seres humanos y animales tanto domésticos como por ejemplo animales de laboratorio como mascotas domésticas (*por ejemplo,* gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos, como por ejemplo fauna salvaje y otros semejantes.

Se entiende por "terapia de radiaciones" la exposición de un sujeto, mediante métodos y composiciones de rutina conocidas entre los profesionales tratantes, a emisores de radiaciones, como por ejemplo radionucleótidos emisores de alfapartículas (por ejemplo, radionucleidos de actinio y torio), emisores de radiaciones de transferencia de energía lineal (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP o radiaciones de alta energía, incluyendo no taxativamente rayos X, rayos gamma y neutrones.

Un "agente anticáncer", "agente antitumor" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de un estado neoplásico. Una categoría de agentes anticáncer comprende agentes quimioterapéuticos. Se entiende por "quimioterapia" la administración de uno o más fármacos

quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente de cáncer mediante diversos métodos, incluyendo vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de supositorio.

"Profármaco" significa un compuesto que puede ser convertido en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto activo biológicamente descrito en el presente documento (por ejemplo, el compuesto de la estructura (I)). Por ende, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto activo biológicamente que es aceptable farmacéuticamente. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto pero es convertido en vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una exposición sobre profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 y en Bioreversible Carriers en Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en su totalidad al presente documento mediante referencia. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier soporte unido de manera covalente, lo cual

libera al compuesto activo en vivo cuando el profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, según se describe en el presente documento, se preparan normalmente modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que las modificaciones son segmentadas, o bien en manipulación de rutina o en vivo, en el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o mercapto es unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo es administrado a un sujeto mamífero, se segmenta para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen no taxativamente, acetato, formato y benzoato derivados de un grupo funcional hidroxi, o acetamida, formamida y benzamida derivados de un grupo funcional amina en el compuesto activo y otros semejantes.

El término “en vivo” se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

La invención revelada en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos aceptables farmacéuticamente de la estructura (I) estando marcados isotópicamente pues tienen uno o más átomos remplazados por un átomo que tiene una masa atómica diferente o un número másico diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos revelados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,

nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como por ejemplo ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. Estos compuestos marcados radiactivamente pudieran ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, mediante la caracterización, por ejemplo, del sitio o modo de acción, o afinidad de unión a un sitio de acción importante farmacológicamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la estructura (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isotopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, *es decir,* ^{3}H y carbono-14, *es decir,* ^{14}C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución por isótopos más pesados, como por ejemplo deuterio, *es decir,* ^{2}H, puede arrojar ciertas ventajas terapéuticas obtenidas de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, un incremento de la vida media *en vivo* o una disminución de la dosis requerida y, por ende, son preferidos en algunas circunstancias.

La sustitución por isótopos emisores de positrones, como por ejemplo ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato. En general, se puede preparar compuestos marcados isotópicamente de la estructura

(I) con ayuda de técnicas convencionales conocidas por las personas capacitadas en la tecnología o mediante procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y Ejemplos establecidos más adelante usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado utilizado previamente.

La invención revelada en el presente documento también busca abarcar los productos metabólicos *en vivo* de los compuestos revelados. Los productos pueden ser resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y otros semejantes del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por lo tanto, la invención incluye compuestos obtenidos mediante un proceso que comprende la administración de un compuesto de esta invención a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico del mismo. Los productos se identifican normalmente mediante la administración de un compuesto de la invención marcado radiactivamente en una dosis detectable a un animal, como por ejemplo rata, ratón, conejillo de indias, mono o un ser humano, lo cual permite tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo y aislamiento de sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

“Compuestos estables” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto suficientemente fuerte para

sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación como un agente terapéutico eficaz.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Según se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. En algunas modalidades, el solvente es agua, caso en el cual el solvato es un hidrato. De manera alternativa, en otras modalidades, el solvente es un solvente orgánico. Por ende, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato, incluyendo a monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y otros semejantes, así como las formas solvatadas correspondientes. En algunos aspectos, el compuesto de la invención es un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención apenas retiene agua adventicia o es una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

Se entiende por “opcional” u “opcionalmente” que el evento descrito posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no ocurre. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto

radicales arilo sustituidos como radicales arilo no sustituidos.

El término “la composición farmacéutica” se refiere a formulación de un compuesto de la invención y un medio aceptado en general en la tecnología para la distribución del compuesto activo biológicamente a mamíferos, *por ejemplo,* seres humanos. El medio incluye todos los soportes aceptables farmacéuticamente, diluyentes o excipientes de los mismos.

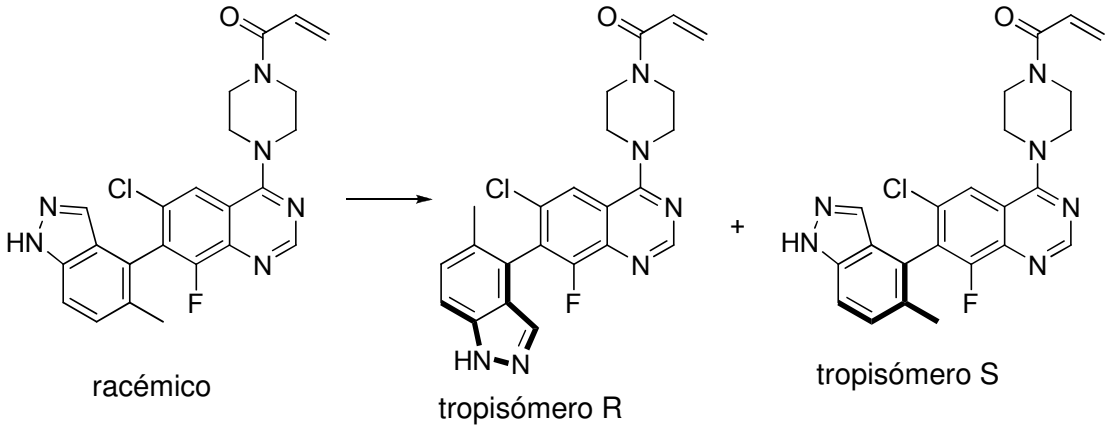
“Soporte, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente” incluye no taxativamente cualquier adyuvante, soporte, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, potenciador de sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotonico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos como aceptable para el uso en seres humanos o animales domésticos.

Los compuestos de la invención o sus sales aceptables farmacéuticamente pueden contener uno o más centros asimétricos y, por ende, pueden propiciar enantiómeros, diastereomeros y otras formas estereoisoméricas definidas, en términos de absoluta estereoquímica, como (*R*)- o (*S*)- o, as (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémica y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-,

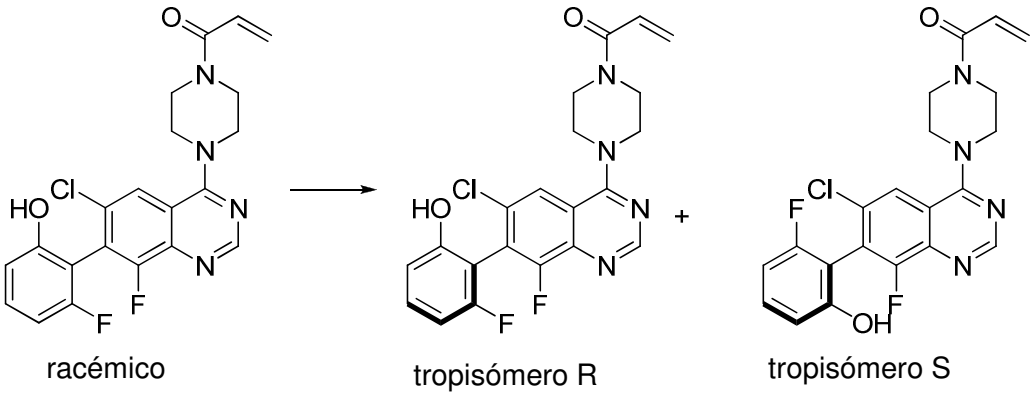
o (D)- y (L)- pueden prepararse usando reactivos síntonos quirales o quirales o se resuelven a través de técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen uniones dobles olefínicas u otros centros de asimetría geométrica y salvo que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. De igual modo, se pretenden que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

La presente invención incluye todos los rotámeros y estados restringidos conformacionalmente de un compuesto de la invención. Los atropisómeros, los cuales son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de una unión sencilla, donde las diferencias de energía debido a la tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación suficientemente alta para permitir el aislamiento de confórmeros individuales, también están incluidos. A modo de ejemplo, ciertos compuestos de la invención pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificados o enriquecidos para la presencia de un atropisómero. Ejemplos no taxativos de

compuestos que existen como atropisómeros incluyen los compuestos siguientes:



y



Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto conformado por los mismos átomos unidos mediante las mismas uniones pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, los cuales no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye “enantiómeros” que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas de imágenes que son reflejo una de la otra y no son superponibles.

Un “tautómero” se refiere a un desplazamiento de protones desde un átomo de una molécula a otro átomo de la

misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de los compuestos.

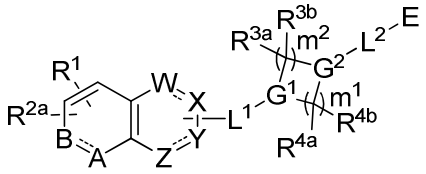
El protocolo de nombres químicos y diagramas de estructura usado en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando el software ACD/Nombre Versión 9,07 y/o ChemDraw Ultra Version 11.0.1 para generar nombres (CambridgeSoft). Para nombres químicos complejos usados en el presente documento, normalmente se nombra un grupo sustituyente igual al grupo al cual éste se encuentra unido. Por ejemplo, el ciclopropiloetil comprende una columna de etil con un sustituyente de ciclopropilo. Excepto lo descrito a continuación, todas las uniones están identificadas en los diagramas de estructura química en el presente documento, excepto por todas las uniones en algunos átomos de carbono, de las cuales se asume están unidas a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Compuestos

En un aspecto, la invención proporciona compuestos capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Los compuestos pueden modular la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C mediante la reacción con un aminoácido. Aun cuando no se pretende ceñirse a una teoría, los solicitantes creen que, en algunas modalidades, los compuestos de la invención

reaccionan selectivamente con las proteínas KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C mediante la formación de una unión covalente con la cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Al unirse a la Cistina 12, los compuestos de la invención pueden bloquear el conmutador II de KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C en una etapa inactiva. Esta etapa inactive puede ser distinta de aquella observada para KRAS, HRAS o NRAS unida a GTP y GDP. Algunos compuestos de la invención pueden ser además capaces de perturbar la conformación del conmutador I. Algunos compuestos de la invención pueden favorecer la unión de KRAS, HRAS o NRAS a GDP más que GTP y en consecuencia, secuestrar KRAS, HRAS o NRAS en un estado inactivo de KRAS, HRAS o NRAS GDP. Puesto que la unión de efectores hacia KRAS, HRAS o NRAS es altamente sensible a la conformación de los conmutadores I y II, la unión irreversible de estos compuestos puede perturbar la señalización de KRAS, HRAS o NRAS cadena abajo.

Según se observa anteriormente, en una modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad como moduladores de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, los compuestos tienen la estructura siguiente (I):



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, profármaco o estereoisómero del mismo, en donde:

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^6, o Z es NH cuando Y es C=O;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es H, ciano, halo, CF_3, alquiloC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alqueniloC_1-C_6 o cicloalqueniloC_3-C_8, heterociclilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo

carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada caso, por separado H, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $–CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo,

amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1;

R^7 es H o alquilo C_1-C_6;

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

$\overline{\cdots}$ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 y

en el entendido de que cuando R^1, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan todos por separado de H y halo, entonces X y Z son ambos N y como mínimo uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no es H y en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

En algunas otras modalidades del compuesto (I):

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^{6a} o Z es NH cuando Y es C=O;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es heterociclilo, heteroarilo o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo

carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada caso, por separado H, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $–CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo, amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1;

R^{6a} es H, alquilo o una unión a L^1;

R^7 es H o C_1-C_6 alquilo

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

⎓ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 o como mínimo uno de W, X o Y es NR^5,en donde R^5 es una unión a L^1 y

en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

En algunas de las modalidades anteriores, R^1 es arilo. En otras modalidades, R^1 es heterociclilo. En otras modalidades adicionales, R^1 es heteroarilo, en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo. En algunas otras modalidades, haloalquilo C_1-C_6 es CF_3.

En algunas modalidades del compuesto de la estructura (I), la unión entre W y X es una unión doble. En otras modalidades, la unión entre Y, y Z es una unión doble. En más modalidades, la unión entre A y B es una unión doble. En más modalidades adicionales, las uniones entre W y X e Y Z y A y B son cada una uniones dobles.

En algunas otras modalidades, Z es una unión, N o CR^6. En algunas modalidades, Z es una unión, N o CR^{6a}, en donde

R^{6a} es H, alquilo o una unión a L^1. En otras modalidades Z es NH cuando Y es C=O

En algunas modalidades adicionales del compuesto anterior de la estructura (I):

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^6;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es H, ciano, halo, heterociclilo, heteroarilo, ariloxi o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C}son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b}

se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 y R^7 son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilcarbonilo, alquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

⎓ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 y

en el entendido de que cuando R^1, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan todos por separado de H y halo, entonces X y Z son ambos N y como mínimo uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no es H y en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

En algunas otras modalidades del compuesto anterior de la estructura (I):

A es CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^6;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es ciano, alquiloC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alqueniloC_1-C_6 o cicloalquenilo C_3-C_8, heterociclilo o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, alquiloC_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o

aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 y R^7 son cada uno por separado H o alquiloC_1-C_6;

R^6 es, en cada caso, por separado H, ciano, amino, alquilaminilo, alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6 o una unión a L^1;

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

⎓ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

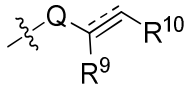
en donde como mínimo uno de W, X o Y es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1.

En otras modalidades adicionales del compuesto anterior de la estructura (I), R^1 es H, ciano, halo, heterociclilo, heteroarilo, ariloxi o arilo.

La estructura de E no está particularmente

limitada en el entendido de que es capaz de formar una unión covalente con un nucleófilo, como por ejemplo el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Por lo tanto, se prefieren fracciones capaces de reaccionar con un nucleófilo (*por ejemplo,* mediante formación de enlaces covalentes). En ciertas modalidades, E es capaz de reaccionar en una manera de adición de conjugados (*por ejemplo,* adición de 1,4-conjugado) con un nucleófilo reactivo apropiado. En algunas modalidades, E comprende uniones pi conjugadas de modo que la deslocalización de electrones conduce como mínimo a un átomo (*por ejemplo,* a átomo de carbono) que tiene una carga positiva, una carga positiva parcial o una unión polarizada. En otras modalidades, E comprende uno o más enlaces en donde la electronegatividad de los dos átomos que forman las uniones es suficientemente diferente de modo que una carga positiva parcial (*por ejemplo,* mediante la polarización del enlace) resides en uno de los átomos, por ejemplo en un átomo de carbono. Las fracciones E que comprenden uniones carbono-halógeno, uniones carbono-oxígeno o uniones de carbono con diversos grupos salientes conocidos en la tecnología son ejemplos de las fracciones E.

En ciertas modalidades de los anteriores, E tiene la estructura siguiente:



en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6; y

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando ≡ es una unión triple; entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

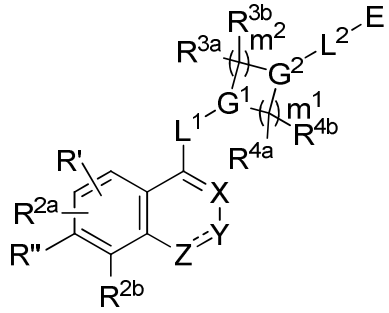
En ciertas modalidades cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En algunas de las modalidades anteriores, Q es $-C(=O)-$,$-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$.

En algunas de las modalidades anteriores, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por

ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

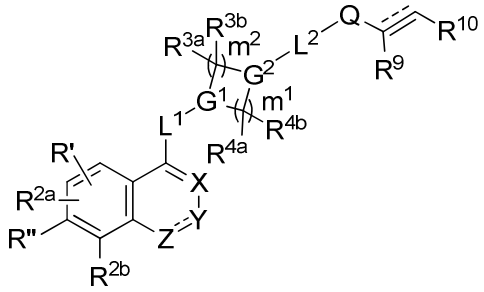
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'):



(I'),

en donde R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

En otras modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'a):



(I'a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

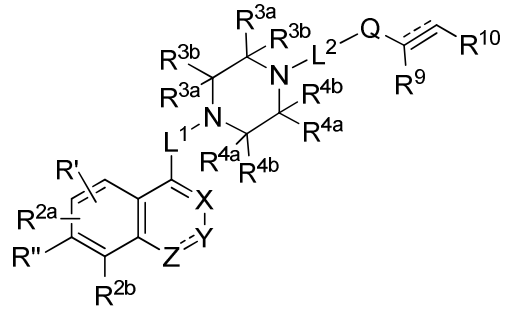
cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

R′ es R^1 y R′′ es R^{2c} o R′ es H y R′′ es R^1.

En algunas de las modalidades anteriores del compuesto (I′a), Q es–C(=O)–,–NR^8C(=O)–, –S(=O)$_2$– o –NR^8S(=O)$_2$–.

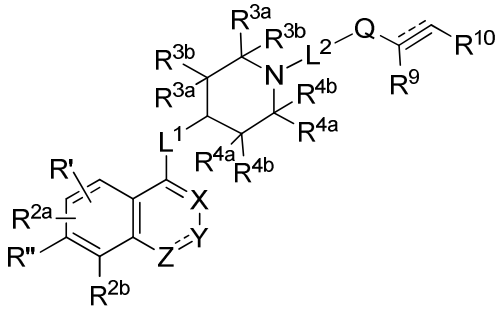
En algunas modalidades anteriores adicionales del compuesto (I′a), Q es –C(=$NR^{8'}$)–, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

En modalidades anteriores adicionales de los compuestos anteriores, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I′b), (I′c), (I′d) o (I′e):



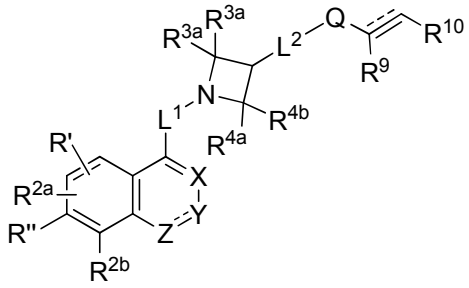
;

(I'b)



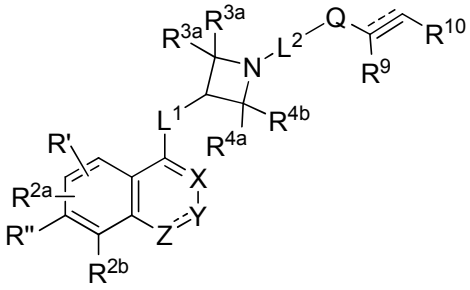
;

(I'c)



o

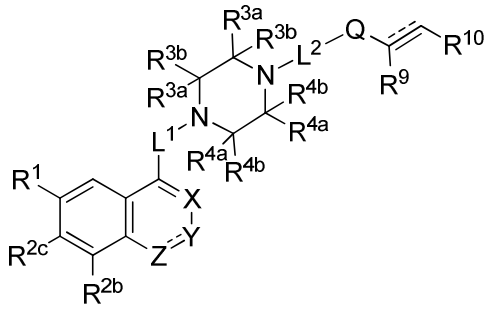
(I'd)



.

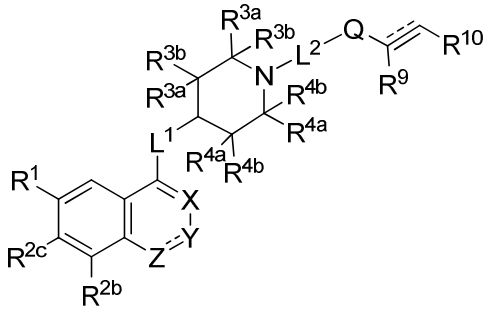
(I'e)

En modalidades anteriores adicionales, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'f), (I'g), (I'h) o (I'i):



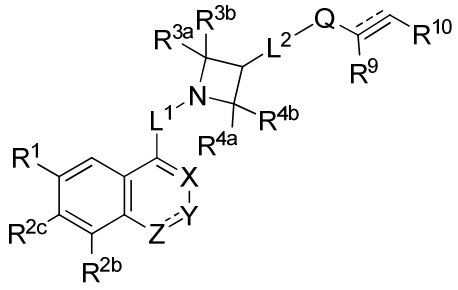
;

(I'f)

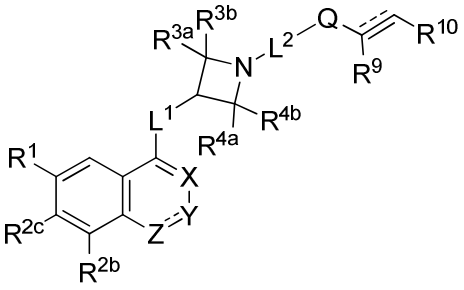


;

(I'g)



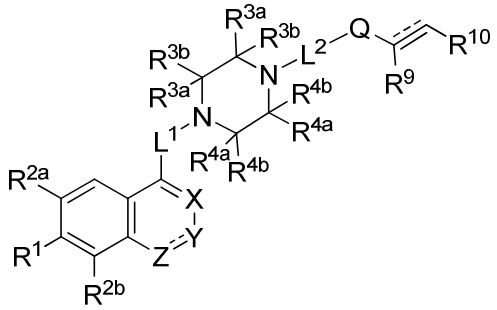
o



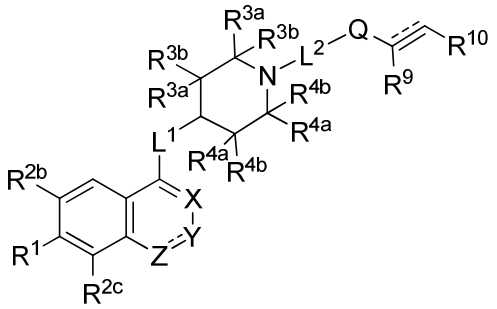
(I'h) (I'i)

En algunas modalidades de los compuestos de la estructuras (I'f), (I'g), (I'h) o (I'i), R^1 es arilo y R^{2c} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo y R^{2c} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo.

En modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'j), (I'k), (I'l) o (I'm):

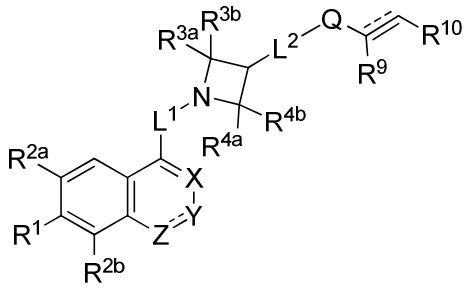


;

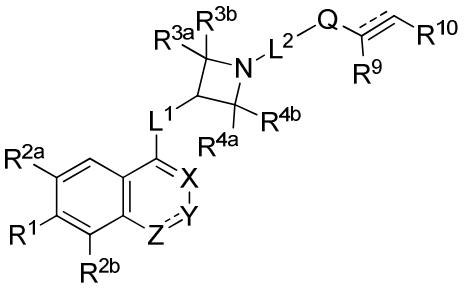


;

(I'j) (I'k)



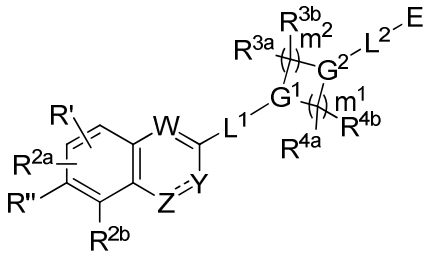
o



(I'l) (I'm)

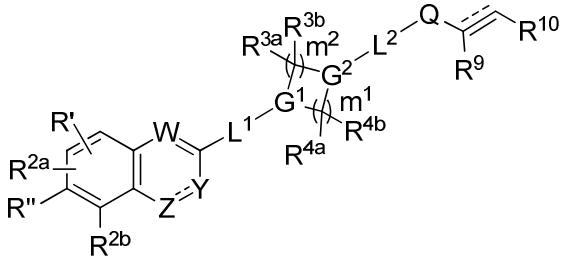
En algunas modalidades de los compuestos de la estructuras (I'j), (I'k), (I'l) o (I'm), R^1 es arilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo.

En otras modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I''):



(I''),

en donde R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1. Por ejemplo, en algunas modalidades el compuesto tiene la estructura siguiente (I''a):



(I''a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

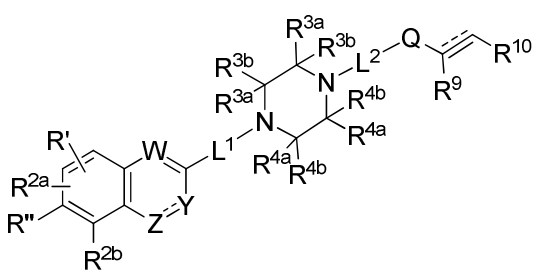
cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

En algunas modalidades anteriores del compuesto (I''a), Q es –C(=O)–,–NR^8C(=O)–, –S(=O)$_2$– o – NR^8S(=O)$_2$–.

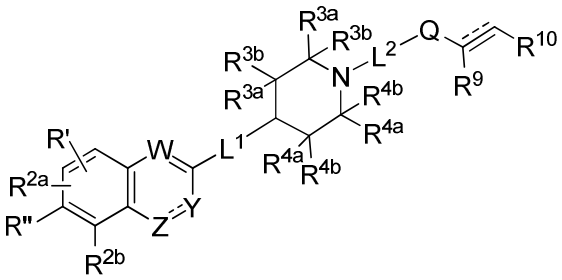
En algunas modalidades anteriores adicionales del compuesto (I''a), Q es –C(=$NR^{8'}$)–, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

En otras modalidades, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''b), (I''c), (I''d) o (I''e):



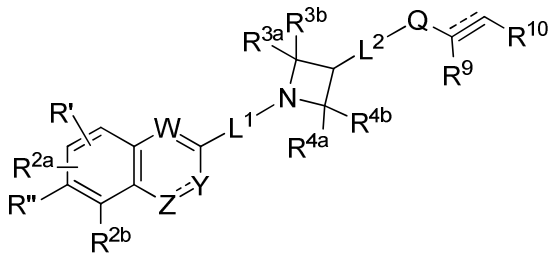
;

(I''b)



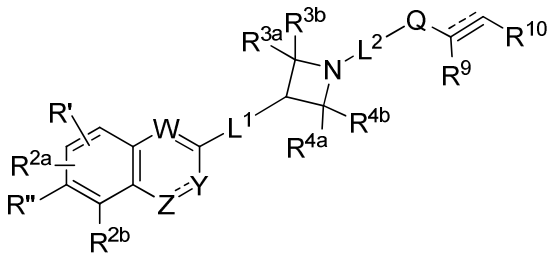
;

(I''c)



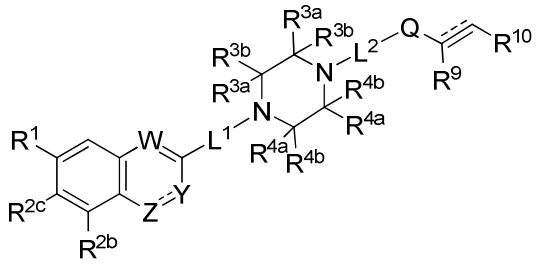
(I''d)

o

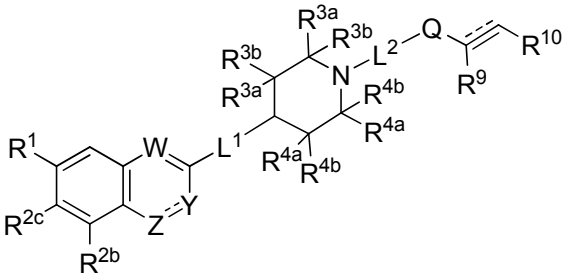


(I''e).

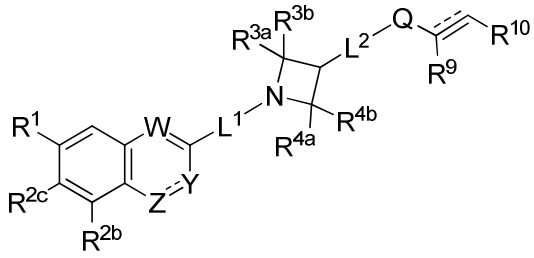
En otras modalidades, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''f), (I''g), (I''h) o (I''i):



(I''f);

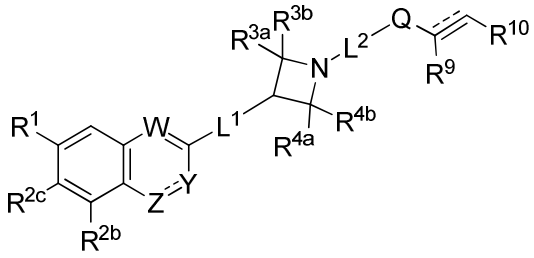


(I''g);



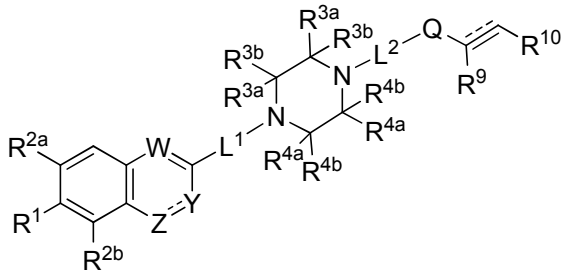
(I''h)

o



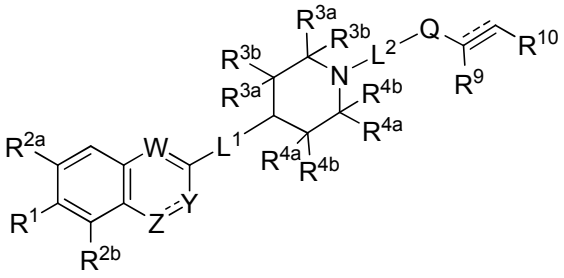
(I''i).

En algunas modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''j), (I''k), (I''l) o (I''m):

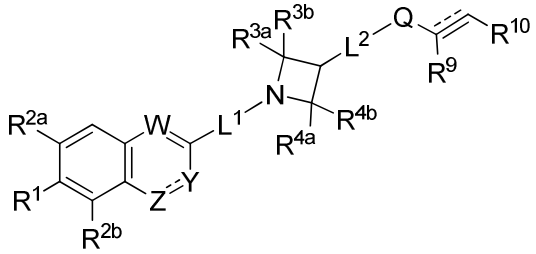


(I''j)

;

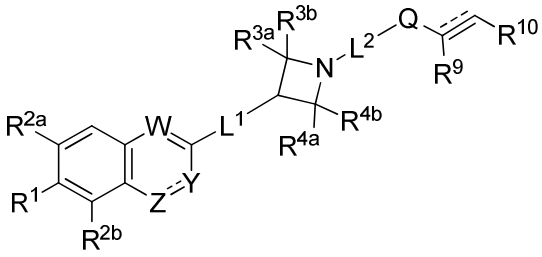


(I''k)



(I''l)

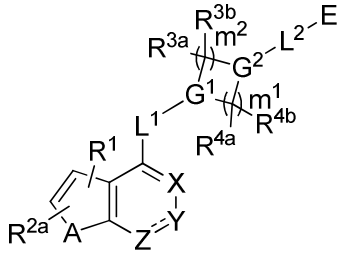
o



(I''m)

.

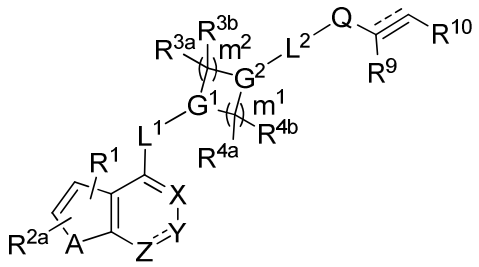
En otras modalidades diversas, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''):



(I''')

en donde A es NH o S.

Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''a):



(I'''a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6; y

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

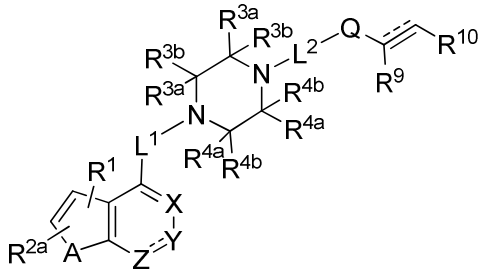
A es NH o S.

En algunas modalidades anteriores del compuesto (I'''a), Q es$-C(=O)-$,$-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas modalidades anteriores adicionales de compuesto (I'''a), Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN

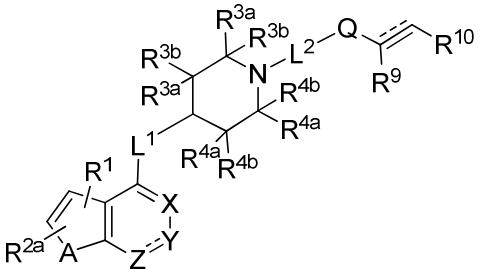
o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

En otras modalidades, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''b), (I'''c), (I'''d) o (I'''e):



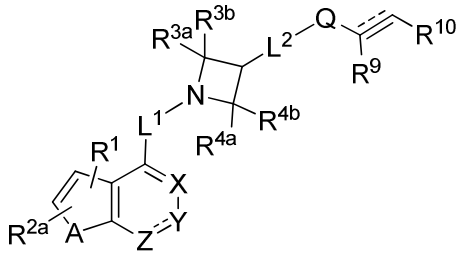
;

(I'''b)



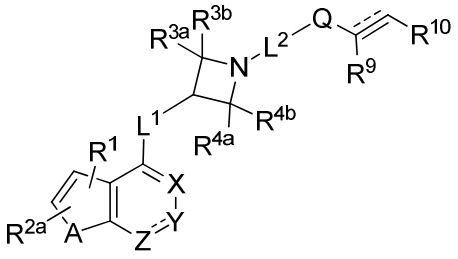
;

(I'''c)



o

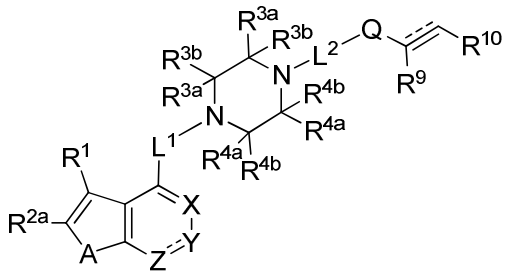
(I'''d)



.

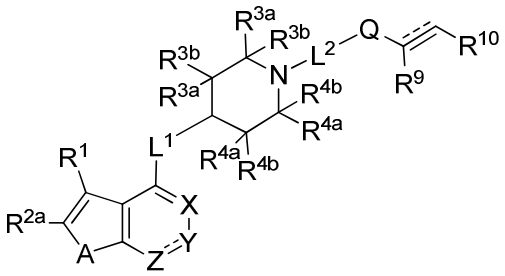
(I'''e)

En modalidades anteriores adicionales, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''f), (I'''g), (I'''h) o (I'''i):



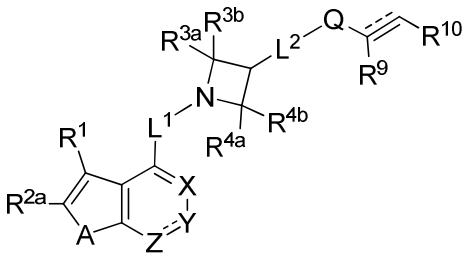
;

(I'''f)

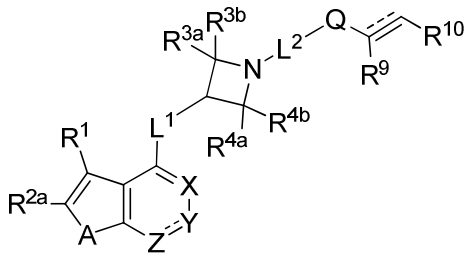


;

(I'''g)



o



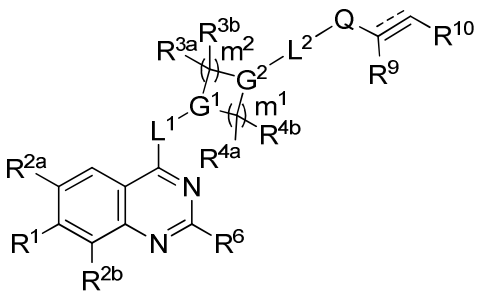
.

(I'''h) (I'''i)

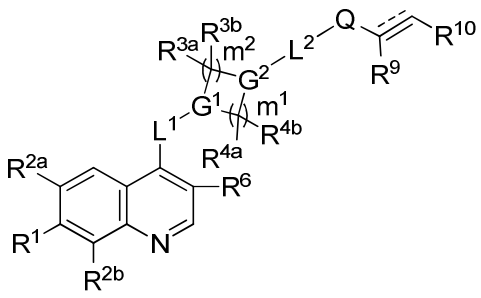
En ciertas modalidades de cualquiera de las anteriores, como mínimo uno de G^1 o G^2 es N. En otras modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N o NR^5. En otras modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N y como mínimo uno de W, X o Y es CR^6. Por ejemplo, en algunas modalidades dos de W, X e Y son N y uno de W, X e Y es CR^6.

En algunas modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N o NR^5, en donde R^5 es una unión a L^1. En algunas otras modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N o CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1.

Por ejemplo, en algunas modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes:

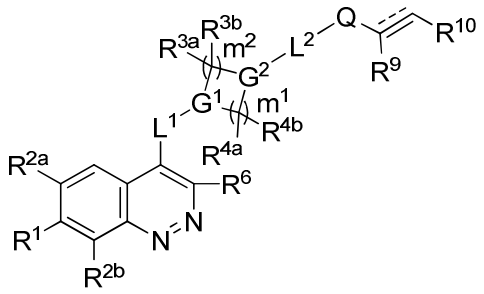


;



o

(I'n) (I'o)



(I'p)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

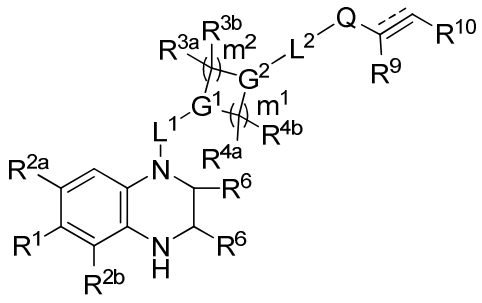
cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; y

cuando $\equiv$ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

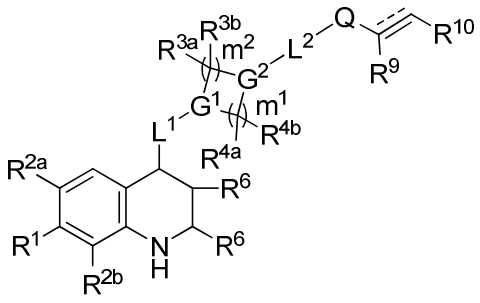
En algunas modalidades de los compuestos de las estructuras (I'n), (I'o) o (I'p), R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo, como por ejemplo

cloro y fluoro. En algunas modalidades, R^1 es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro y R^{2b} es fluoro. En otras modalidades R^1 es arilo o heteroarilo, uno de R^{2a} o R^{2b} es halo, como por ejemplo cloro o fluoro y el otro de R^{2a} o R^{2b} es H. En otras modalidades de las anteriores, R^6 es H, ciano, cianoalquilo, amino, o alquilo C_1-C_6.

En otras modalidades diferentes, la unión entre W y X Y, y Z son ambos uniones sencillas. Por ejemplo, en algunas modalidades el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''''a) o (I'''''b):



o



(I'''''a) (I'''''b)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquiloC_1-C_6;

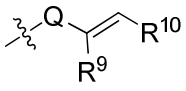
cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo,

heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; y

cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

En algunas modalidades de los compuestos de la estructuras (I'''''a) o (I'''''b), R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo, como por ejemplo cloro y fluoro. En algunas modalidades, R^1 es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro y R^{2b} es fluoro. En otras modalidades R^1 es arilo o heteroarilo, uno de R^{2a} o R^{2b} es halo, como por ejemplo cloro o fluoro y el otro de R^{2a} o R^{2b} es H. En otras modalidades de las anteriores, R^6 es H, ciano, cianoalquilo, amino, o alquilo C_1-C_6.

En más de una cualquiera de las anteriores modalidades, E tiene la estructura siguiente:



,

en donde:

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

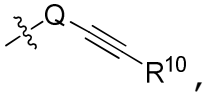
$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquiloC_1-C_6; y

R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En algunas modalidades anteriores, Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas modalidades anteriores adicionales, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es $-CN$. En otras modalidades, $R^{8'}$ es $-OH$.

En otra de cualquiera de las anteriores modalidades, E tiene la estructura siguiente:



,

en donde:

Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo; y

R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, haloalquilo C_1-C_6 es CF_3 (por ejemplo, cuando uno o más de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} es haloalquilo C_1-C_6).

En algunas modalidades m^1 es 1. En otras modalidades m^1 es 2. En modalidades anteriores adicionales, m^1 es 3. En

modalidades diferentes, m^2 es 1. En algunas otras modalidades, m^2 es 2. En más modalidades adicionales, m^2 es 3.

En algunas otras modalidades particulares de cualquiera de los compuestos anteriores, m^1 es 1 y m^2 is1. En otras modalidades, m^1 es 1 y, m^2 es 2. En otras modalidades adicionales m^1 es 2 y m^2 es 2. En más modalidades, m^1 es 1 y m^2 es 3.

En cualquiera de las anteriores modalidades, G^1 y G^2 son cada uno por separado seleccionadas de N y CH. En algunas modalidades, como mínimo uno de G^1 o G^2 es N. En algunas modalidades, cada G^1 y G^2 es N. En algunas modalidades, cada G^1 y G^2 es N y m^1 y m^2 es cada uno 2. En algunas otras modalidades, como mínimo uno de G^1 o G^2 es CH. En otras modalidades, cada G^1 y G^2 es CH.

Sin pretender ceñirse a una teoría, los solicitantes que una selección correcta del sustituyente R^1 puede tener un papel en la actividad inhibidora de los compuestos (*por ejemplo,* contra KRAS, HRAS o NRAS G12C). En algunas modalidades, R^1 es arilo o heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo o heterociclilo alifático), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes. En algunas modalidades, R^1 es capaz de actuación recíproca reversible con la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. En algunas modalidades R^1 posee una afinidad alta hacia KRAS, HRAS o NRAS y es altamente específica hacia G12C KRAS, HRAS o NRAS.

En algunas modalidades R^1 es capaz de actuación recíproca hidrofóbica con KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas modalidades R^1 es capaz de formar uniones de hidrógeno con diversos residuos de proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C.

En otras de las anteriores modalidades, R^1 es heterociclilo, heteroarilo o arilo.

En ciertas modalidades de cualquiera de las anteriores, R^1 es arilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^1 es fenilo. En otras modalidades, R^1 es naftilo. En algunas de estas modalidades, R^1 es arilo no sustituido, como por ejemplo fenilo no sustituido o naftilo no sustituido. En otras modalidades, R^1 es sustituido por uno o más sustituyentes. En algunas de estas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de halo, ciano, hidroxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6 y cicloalquiloC_3-C_8. En otras modalidades más específicas, los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi y ciclopropilo.

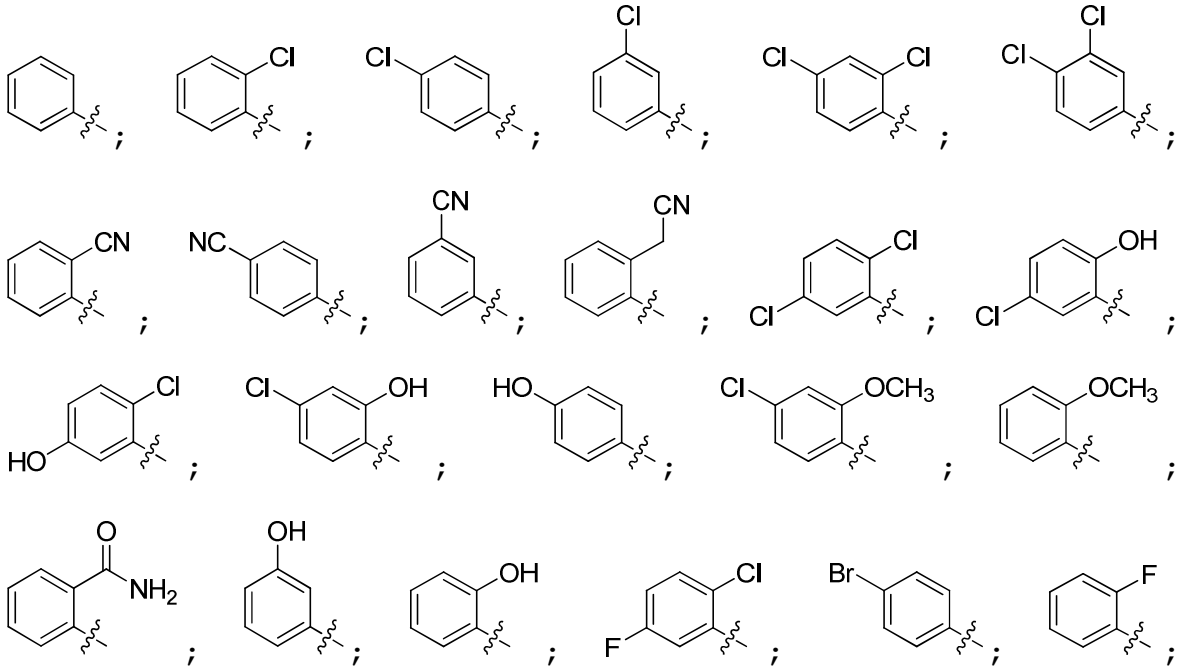
En otras modalidades, los sustituyentes R^1 se seleccionan de halo, ciano, cianoalquiloC_1-C_6, cianocicloalquiloC_3-C_8, hidroxilo, alquiloC_1-C_6, alquilcicloalquiloC_1-C_6, alquiniloC_2-C_6, alcoxiC_1-C_6, haloalcoxiC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, alquilcarbonilaminiloC_1-C_6, hidroxilalquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, alcoxialquiloC_1-C_6, aminilosulfona, aminilcarbonilo, aminilcarbonilalquiloC_1-C_6, aminilcarbonilcicloalquiloC_3-C_8, alquilaminilcarboniloC_1-C_6,

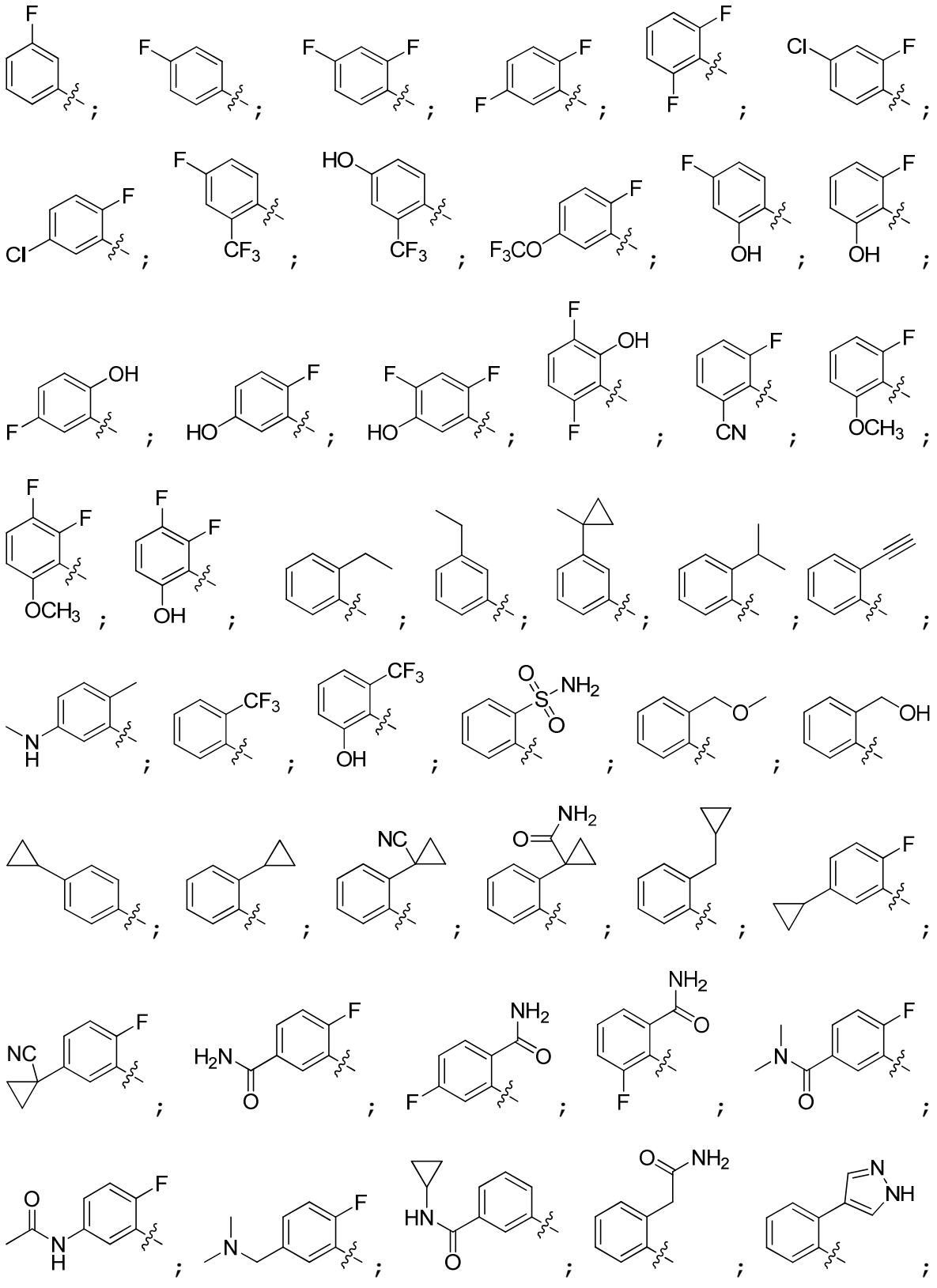
cicloalquilaminilcarboniloC_3-C_8, cicloalquilalquiloC_3-C_8 y cicloalquiloC_3-C_8, cicloalquiloC_3-C_8 fusionado y heteroarilo.

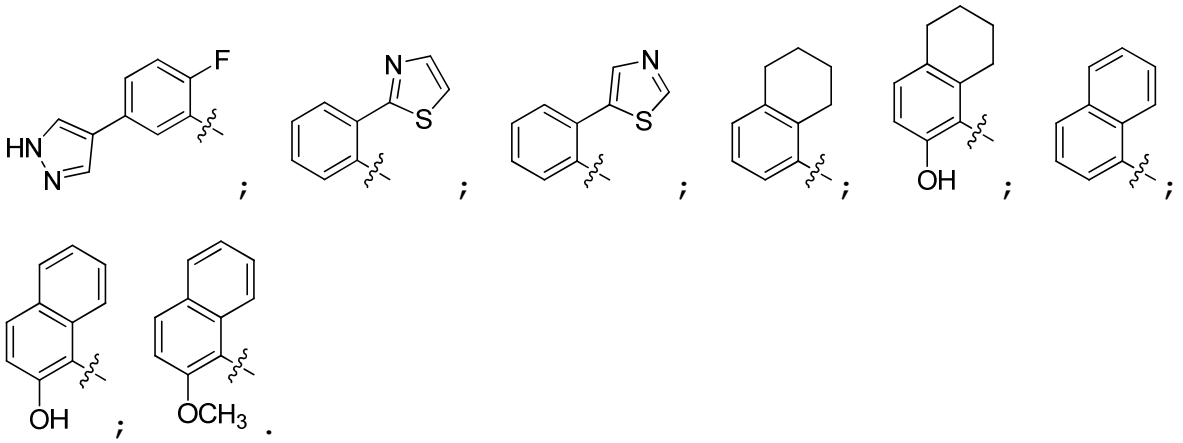
En otras modalidades adicionales, los sustituyentes R^1 se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, hidroxilmetilo, metoxi, metoximetilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, aminilcarbonilo y ciclopropilo.

En modalidades anteriores adicionales, los sustituyentes R^1 se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, hidroxilmetilo, metoxi, metoximetilo, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, aminilcarbonilo y ciclopropilo.

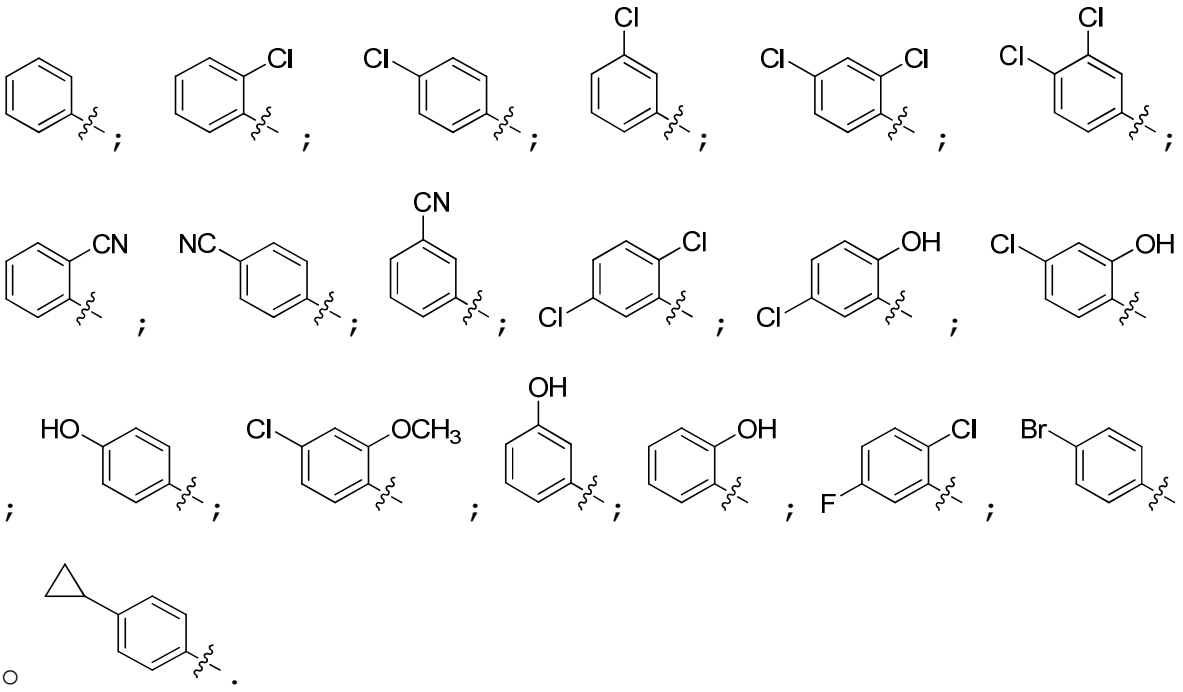
En ciertas modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



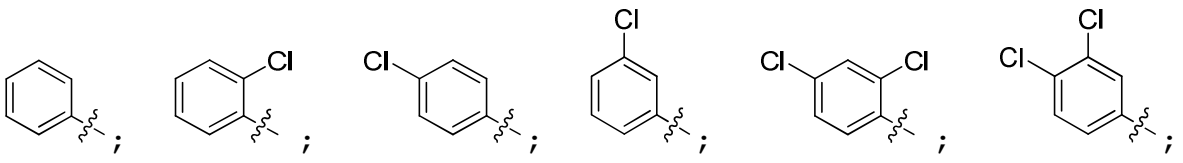


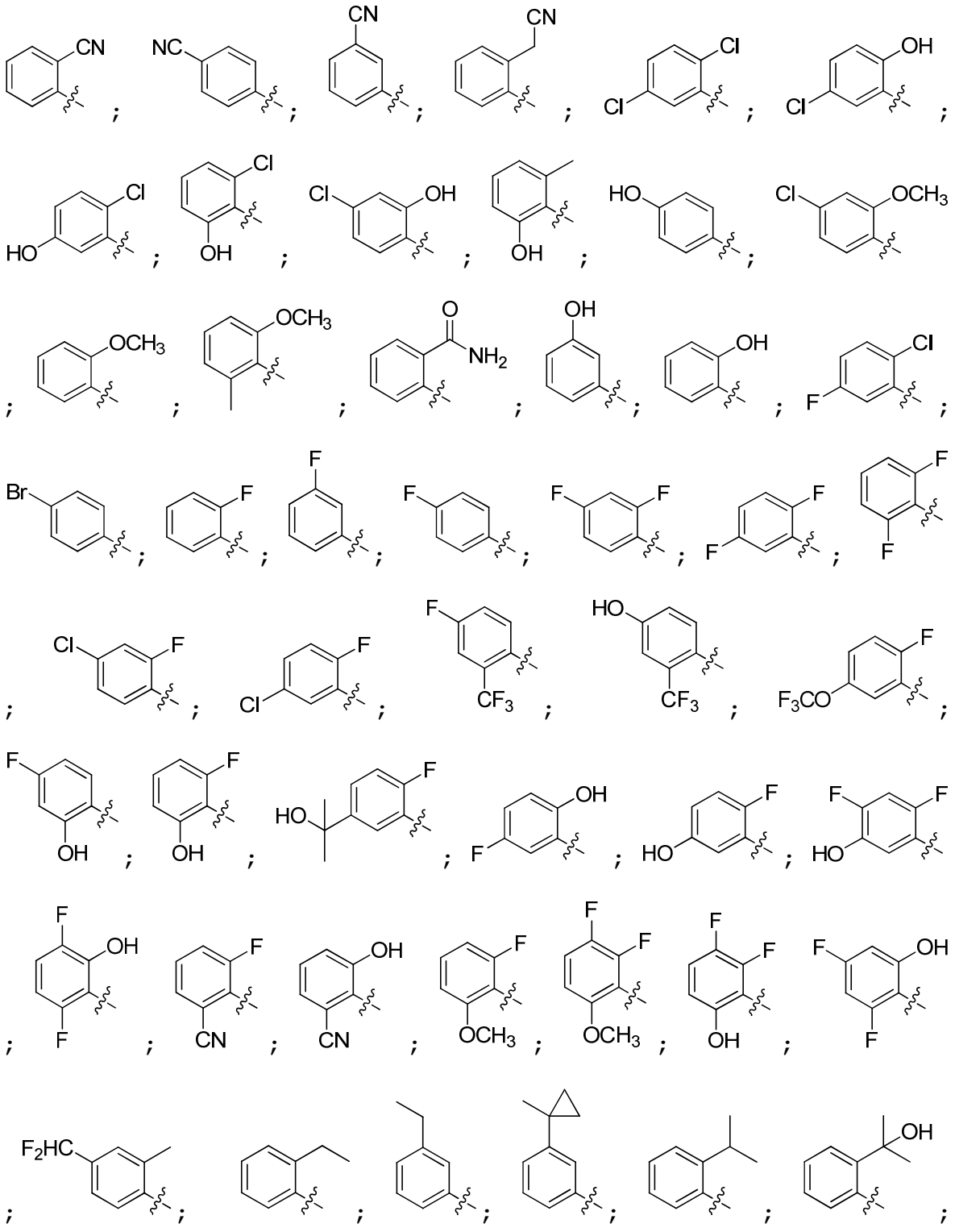


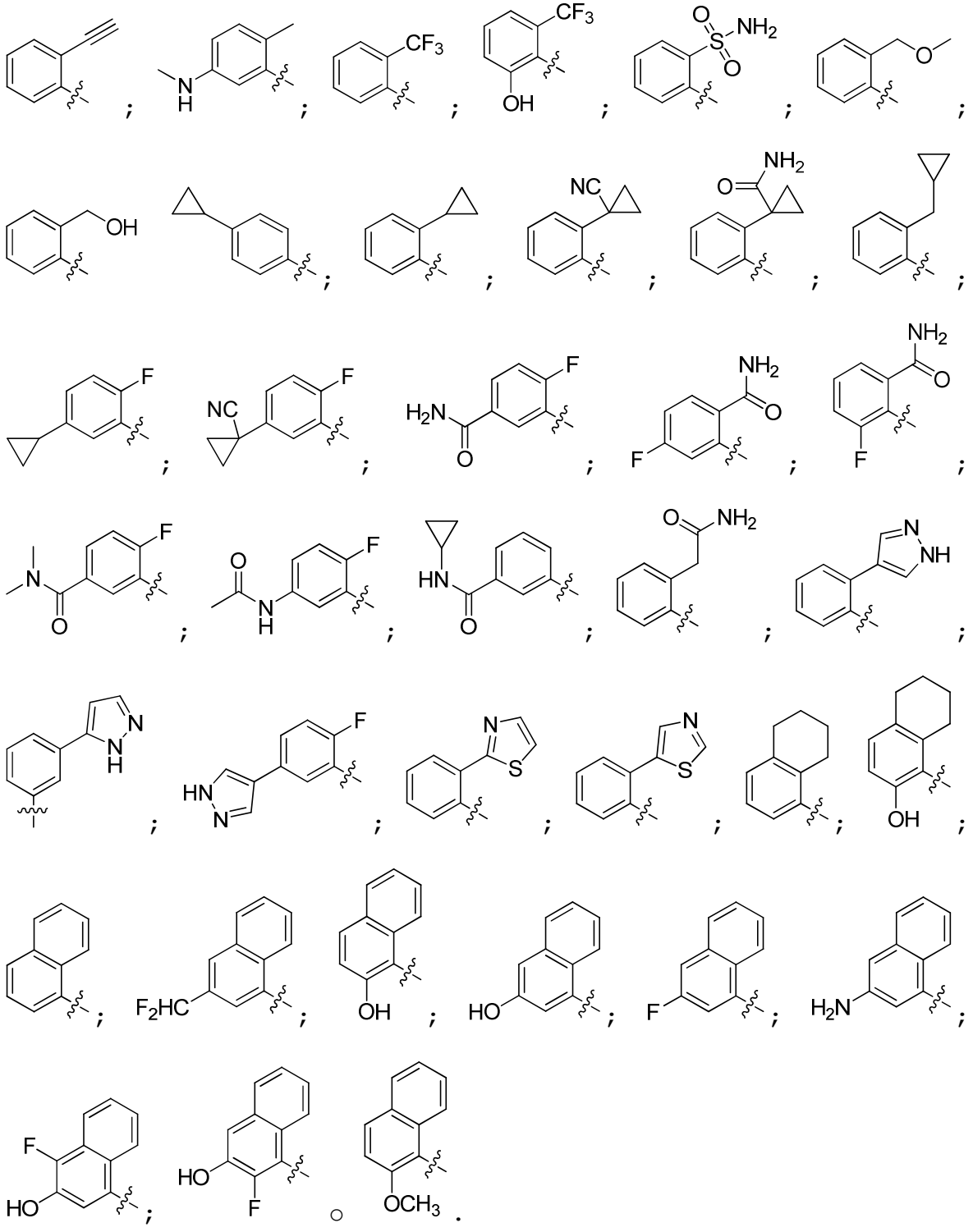
En otras de las anteriores modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



En otras modalidades adicionales, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:







En algunas modalidades diferentes de cualquiera de las anteriores, R^1 es heteroarilo. En ciertas modalidades, R^1

comprende oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones del mismo. En algunas de estas modalidades, R^1 comprende azufre o nitrógeno. En ciertas modalidades, R^1 es tiofenilo, piridinilo, piridinonilo, pirimidinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzodioxazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, tetrahidroquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, .indolinonilo, benzotiofenilo o dihidrobenzodioxinilo.

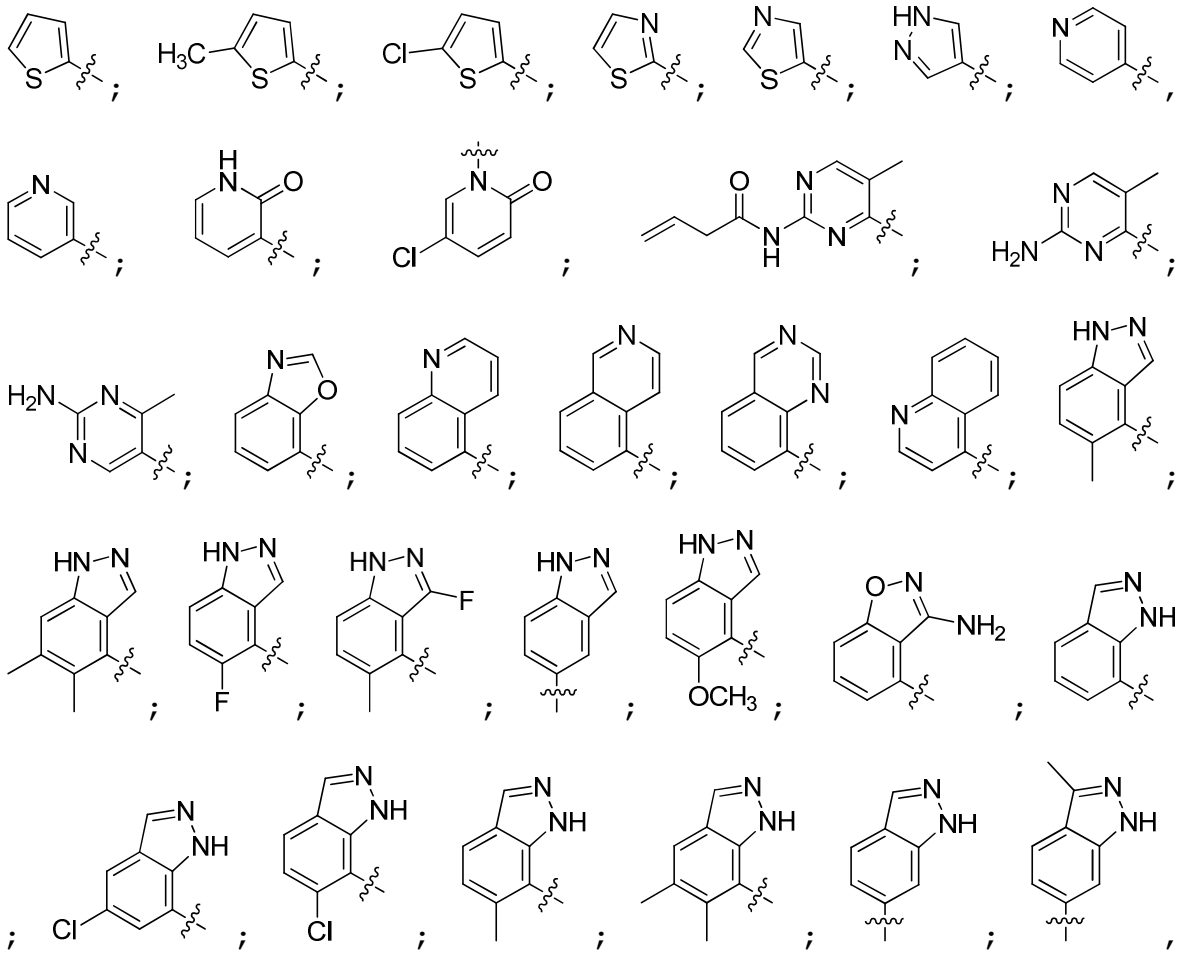
En algunas modalidades, R^1 es indazolilo sustituido o no sustituido. En algunas de estas modalidades el indazolilo es sustituido por uno o más grupos alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y/o halo. Por ejemplo, en algunas modalidades, el indazolilo es sustituido por uno o más grupos metilo, metoxi, cloro y/o fluoro.

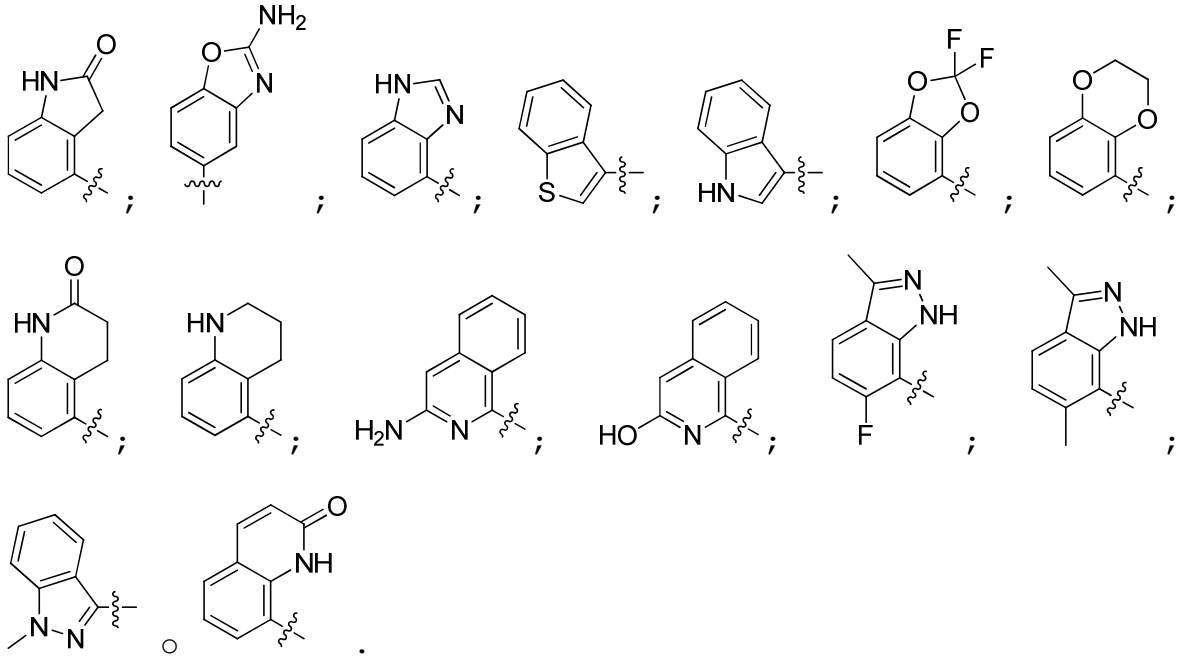
Por ejemplo, en algunas modalidades R^1 es piridinilo. En algunas modalidades R^1 es piridinilo no sustituido, por ejemplo piridin-4-ilo no sustituido o piridin-3-ilo no sustituido. En otras modalidades R^1 es tiofenilo. En algunas modalidades R^1 es tiofenilo no sustituido, por ejemplo tiofen-2-ilo no sustituido.

En otras modalidades, R^1 es sustituido por uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en algunas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de halo, alquiloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, o alquenilcarbonilaminiloC_2-C_6. En algunas de estas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de halo y

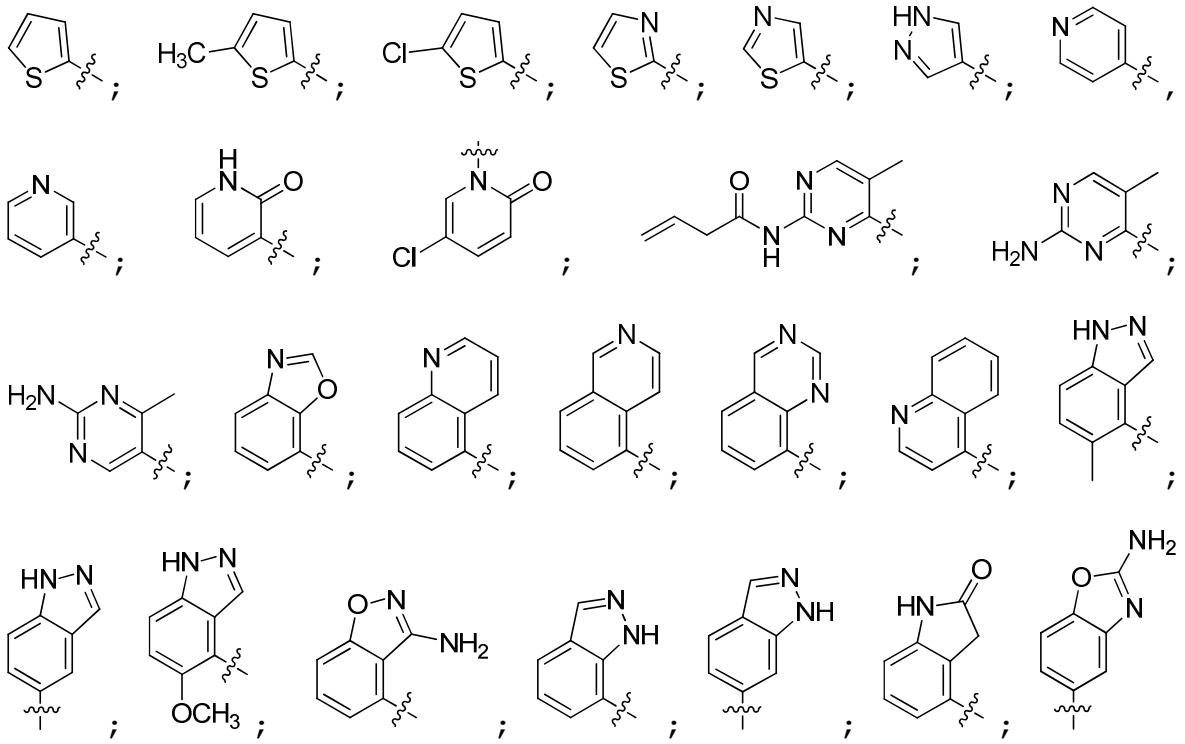
alquiloC_1-C_6. En otras modalidades, los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, amino y metilo. Por ejemplo, en modalidades más específicas, los sustituyentes se seleccionan de cloro y metilo. En otras modalidades como mínimo un sustituyente de R1 es fluoro.

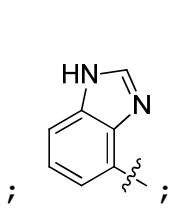
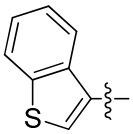
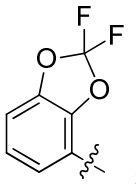
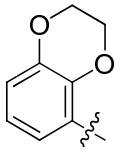
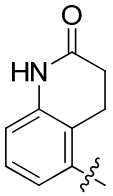
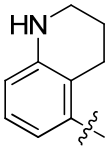
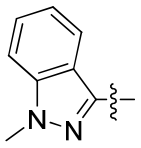
En algunas modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

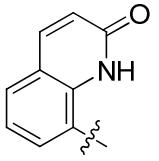




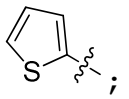
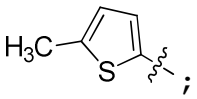
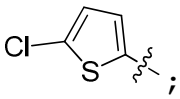
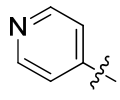
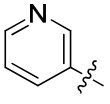
En ciertas modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



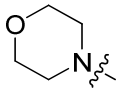

;
; 
; 
; 
; 
; 
; 
o


.

En algunas modalidades anteriores, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:


; 
; 
; 
o 
.

En otras modalidades adicionales, R^1 es heterociclilo alifático. En algunas modalidades el heterociclilo alifático comprende oxígeno y/o nitrógeno. En algunas modalidades adicionales, R^1 es morfolinilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^1 tiene la estructura siguiente:



En diversas modalidades de las anteriores, R^1 es no sustituido.

En algunas modalidades anteriores, R^{2a} es H. En otras modalidades, R^{2a} es halo, por ejemplo en algunas modalidades R^{2a} es cloro o fluoro. En otras modalidades adicionales de las anteriores, R^{2a} es alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_8, como por ejemplo

ciclopropilo.

En otras modalidades de los compuestos anteriores, R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son H. En modalidades diferentes, R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son cada uno por separado halo. En otras modalidades adicionales, R^{2b}, cuando está presente, es halo. En más modalidades, R^{2c}, cuando está presente, es halo. En ciertas modalidades anteriores, halo es cloro o fluoro.

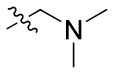
La porción Q se selecciona normalmente para optimizar la reactividad (es decir, electrofilicidad) de E. En ciertas modalidades anteriores, Q es –C(=O)–. En otras modalidades, Q es $-S(=O)_2-$. En modalidades anteriores adicionales, Q es $-NR^8C(=O)-$. En diferentes modalidades adicionales, Q es $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas de las modalidades inmediatamente anteriores, R^8 es H. En otras de estas modalidades, R^8 es hidroxilalquilo, por ejemplo en algunas modalidades hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

En algunas modalidades, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

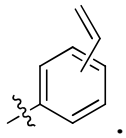
En algunas de cualquiera de las anteriores modalidades, como mínimo uno de R^9 o R^{10} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades cada R^9 y R^{10} es H.

En otras de las anteriores modalidades, R^{10} es alquilaminilalquilo. En algunas de estas modalidades, R^{10} tiene la estructura siguiente:



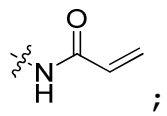
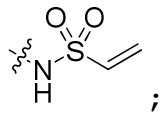
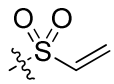
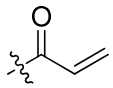
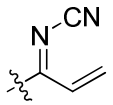
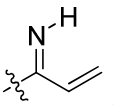
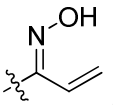
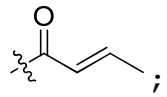
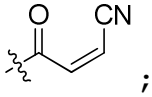
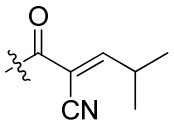
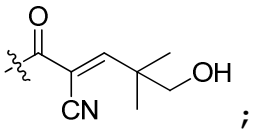
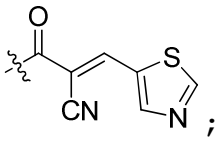
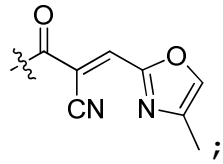
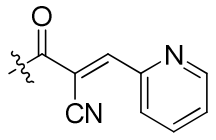
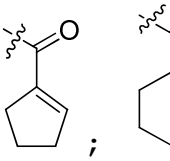
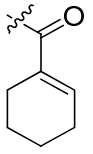
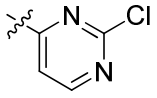
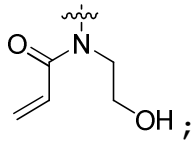
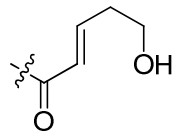
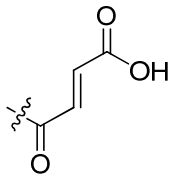
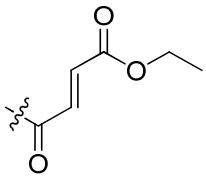
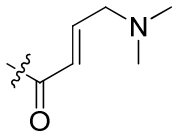
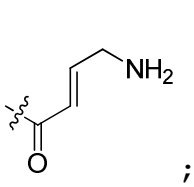
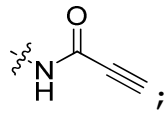
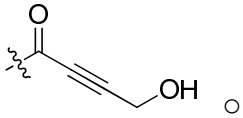
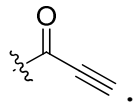
En otras modalidades, R^{10} es hidroxilalquilo, como por ejemplo 2-hidroxilalquilo.

En algunas otras modalidades diferentes de las anteriores modalidades, R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico. Por ejemplo, en algunas de estas modalidades el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo. En otras modalidades, el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno o ciclohexeno. En otras modalidades, el anillo carbocíclico es un anillo de fenilo, por ejemplo un anillo de fenilo que tiene la estructura siguiente:

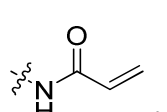
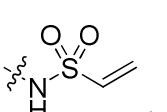
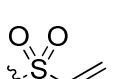
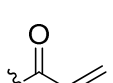
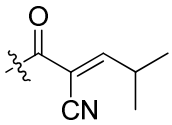
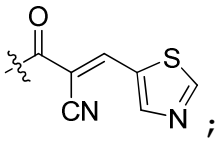
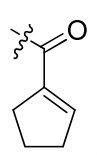
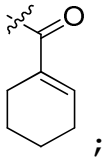
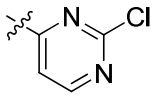
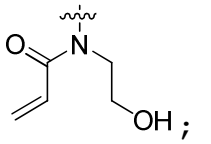
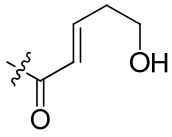
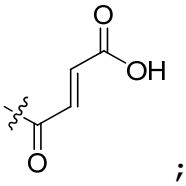


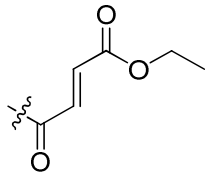
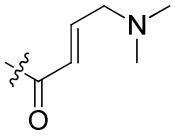
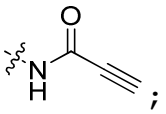
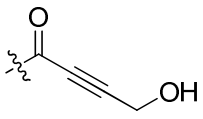
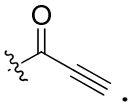
En algunas de cualquiera de las anteriores modalidades E es un electrófilo capaz de unirse a una proteína KRAS, HRAS o NRAS que comprende una mutación G12C. En algunas modalidades, el electrófilo E es capaz de formar una unión covalente irreversible con una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. En algunos casos, el electrófilo E puede unirse con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína

KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. En diversas modalidades de cualquiera de las anteriores, E tiene una de las estructuras siguientes:

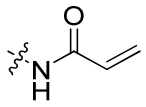
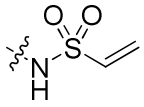
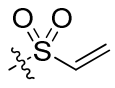
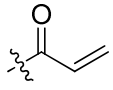
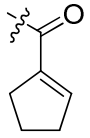
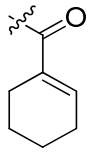
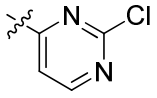



























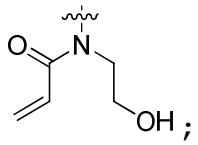
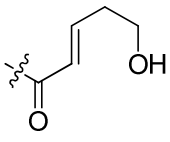
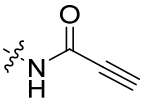
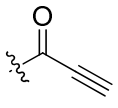
En otras modalidades de cualquiera de las anteriores, E tiene una de las estructuras siguientes:

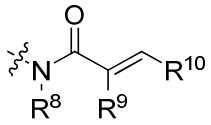
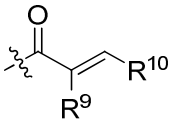
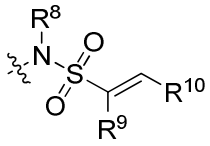
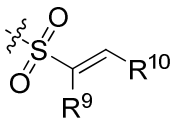
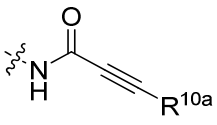
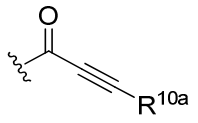

; 
; 
; 
o 
.

En modalidades diferentes, E tiene una de las estructuras siguientes:


; 
; 
; 
; 
; 
; 
;


; 
; 
o 
.

En algunos casos E tiene una de las estructuras siguientes:


; 
; 
; 
; 
o 
.

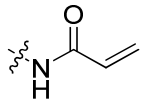
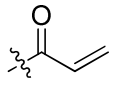
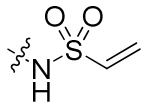
en donde:

R^8 es H o alquiloC_1-C_6;

R^9 es H, ciano o alquiloC_1-C_6, o R^9 se une con R^{10} para formar un carbociclo;

R^{10} es H o alquiloC_1-C_6 o R^{10} se une con R^9 para formar un carbociclo y

R^{10a} es H o alquiloC_1-C_6.

En algunas modalidades E es  . En algunas modalidades E es  En algunas modalidades E es  .

En algunas de cualquiera de las anteriores modalidades, L^1 es una unión. En otras modalidades, L^1 es NR^7. Por ejemplo, en algunas de estas modalidades, R^7 es alquiloC_1-C_6. En otras modalidades, L^1 es NH.

L^2 puede seleccionarse para proporcionar un espaciado y/u orientación apropiados para que el grupo E forme una unión con la proteína KRAS, HRAS o NRAS. En algunas modalidades anteriores, L^2 es una unión. En otras de las anteriores modalidades, L^2 es alquileno. En algunas modalidades, el alquileno es sustituido. En otras modalidades el alquileno es no sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades L^2 es CH_2 o CH_2CH_2.

En ciertas modalidades, R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En otras de las modalidades anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada caso, por separado H, –OH, hidroxilalquilo, ciano, o

aminilcarbonilo y R^{3b} y R^{4b} son H.

En ciertas otras modalidades, R^{3a} y R^{4a} son H y R^{3b} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En cualquiera de las anteriores modalidades, como mínimo uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} es H. En algunas modalidades, cada R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} es H.

En algunas modalidades, R^{3a} es –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son H.

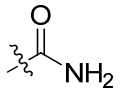
En otras modalidades, R^{4a} es –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3a}, R^{3b} y R^{4b} son H.

En otras modalidades, R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

En modalidades anteriores adicionales, R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras modalidades, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. En otras modalidades,

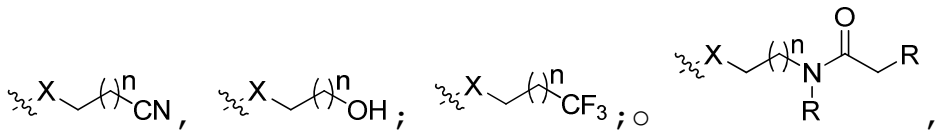
R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras modalidades adicionales, R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el aminilcarbonilo es  . En otras modalidades, R^{3a} o R^{4a} es ciano. En otras modalidades, R^{3a} o R^{4a} es –OH. En otras modalidades, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilalquilo, por ejemplo, hidroxilmetilo.

En algunas modalidades, R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, aminilo, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $-CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo, amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1.

Cada una de las anteriores fracciones R^6 puede ser

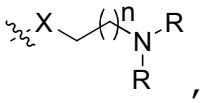
sustituida por uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en algunas modalidades uno o más sustituyentes son aminilo (por ejemplo, sustituido o sustituido), alquilcarbonilo aminilo, hidroxilo, haloalquilo o heterocicliclilo (por ejemplo, heterociclo sustituido o heterociclo alifático sustituido o heteroarilo o heteroarilo sustituido). Por ejemplo, en algunas modalidades, la porción R^6 es alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o alquilaminilo, el cual es sustituido adicionalmente por alquilcarbonilaminilo, hidroxilo, –CN o haloalquilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

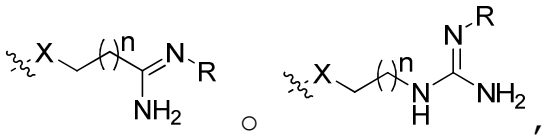
Diversas fracciones diferentes R^6 están incluidas en el alcance de los compuestos. Por ejemplo, en diversas modalidades, R^6 es H. En otras modalidades, R^6 es –CN. En más modalidades, R^6 es metoxi.

En diversas otras modalidades, R^6 es aminilalquilo, aminilalquiloxi o aminilalquiaminilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^6 tiene las estructuras siguientes:



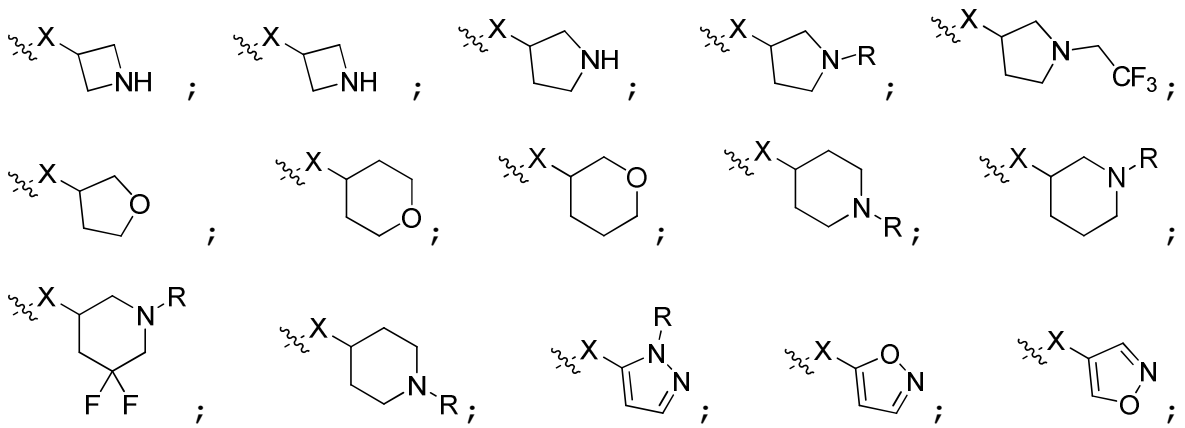
en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

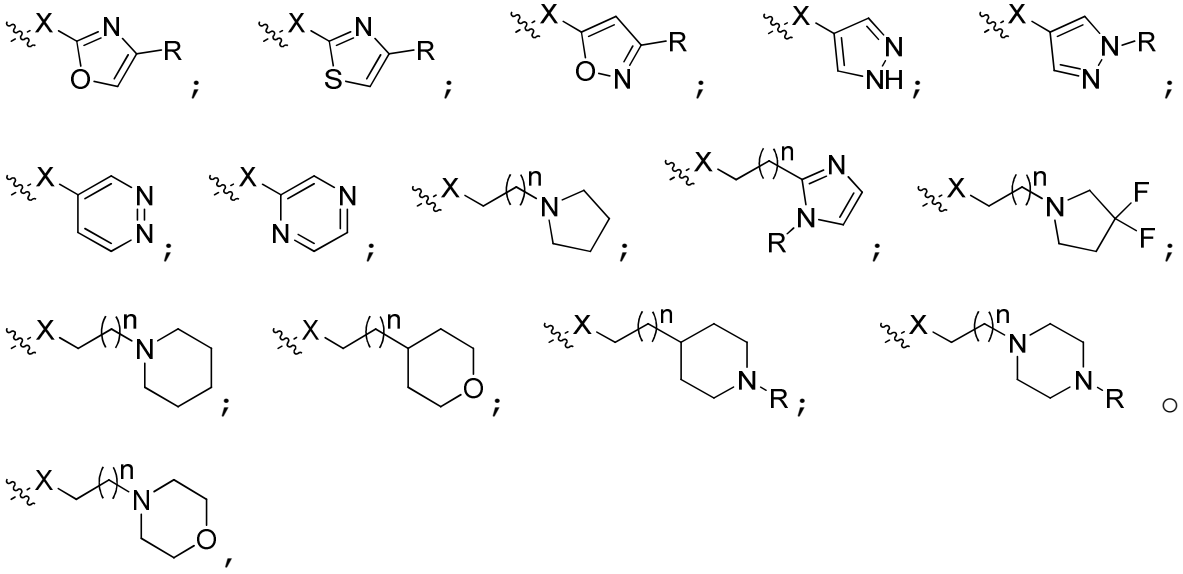
En otras modalidades, R^6 es amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi o guanidinilalquilaminilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

En otras modalidades, R^6 es heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo o heteroarilalquilaminilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^6 tiene una de las estructuras siguientes:





en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

En algunas modalidades anteriores, X es N. En otras de las anteriores modalidades, X es N. En otras de las anteriores modalidades, Z es N. En modalidades anteriores adicionales, X es N y Z es N.

En algunas modalidades, Z es N e Y es N. En otras modalidades, X es N, Z es N y es CR^6, en donde R^6 es H y W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1. En modalidades diferentes, Z es N e Y es CR^6, en donde R^6 es H, W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es ciano, metoxi o amino.

En otras modalidades, Z es N, X es CR^6 y R^6 es ciano y es CR^6, en donde R^6 es H y W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1.

En otras modalidades y es N, Z es N, W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es H.

En otras de las anteriores modalidades, Z es una unión.

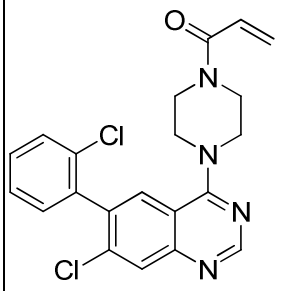
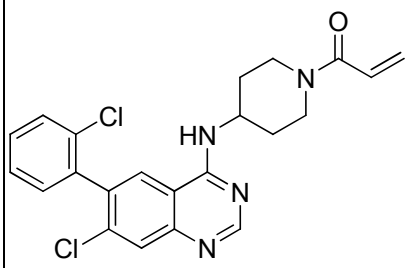
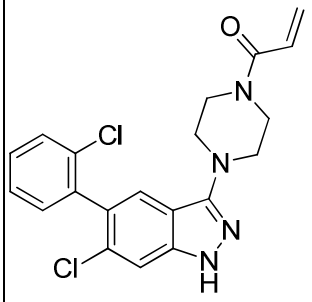
En ciertas modalidades y es NR^5. En algunas de estas modalidades, R^5 es alquiloC_1-C_6. En otras modalidades, R^5 es H.

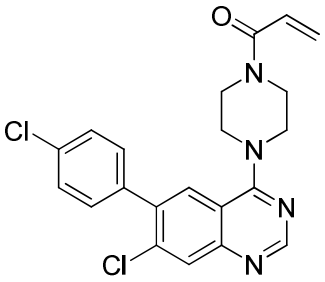
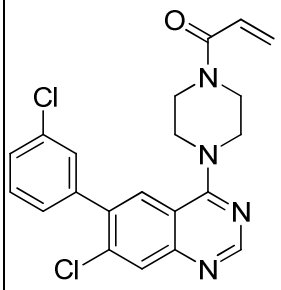
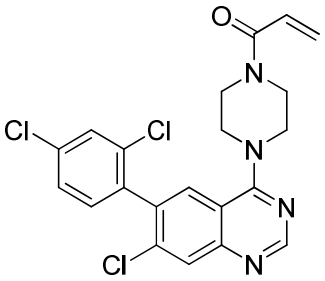
En otras modalidades adicionales, X o Y es CR^6. En algunas de estas modalidades, R^6 es, en cada caso, por separado H, ciano, amino, alcoxiC_1-C_6 o una unión a L^1. En algunas otras de estas modalidades, R^6 es H. En otras modalidades, R^6 es C_1-C_6alcoxi. En otras modalidades, R^6 es ciano. En más modalidades, R^6 es metoxi. En otras modalidades, R^6 es amino.

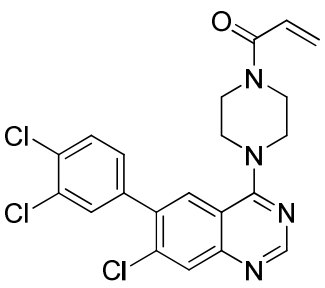
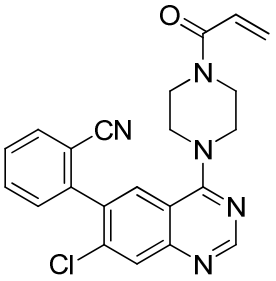
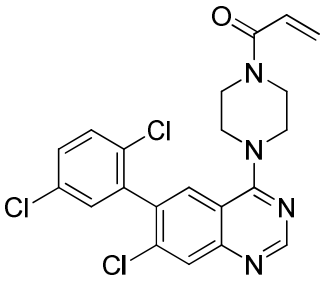
En diversas modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras establecidas de la Tabla 1 siguiente:

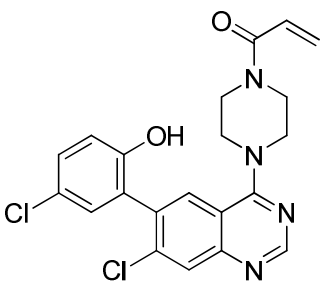
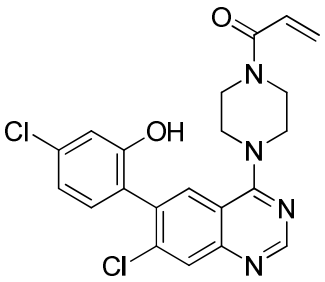
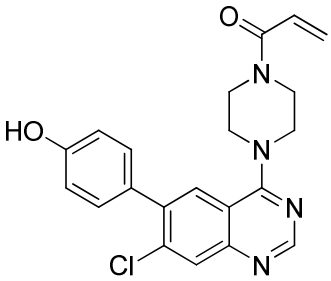
Tabla 1

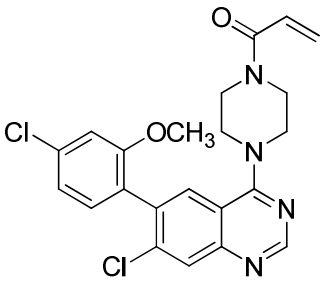
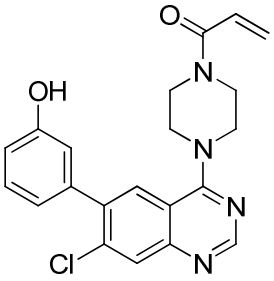
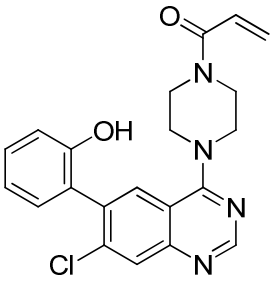
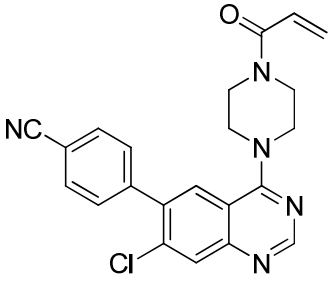
Compuestos representativos

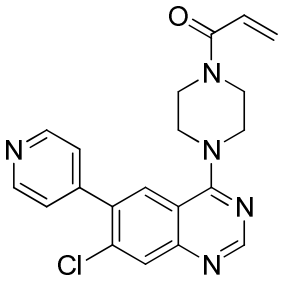
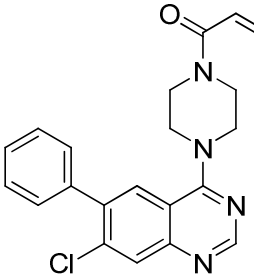
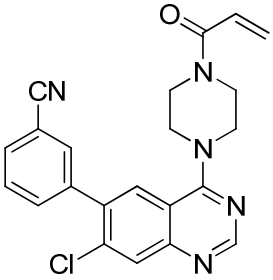
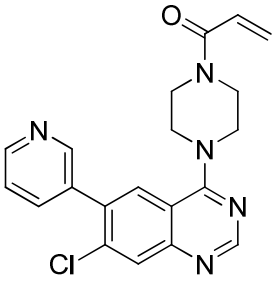
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]$^+$
1		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.20
2		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	427.25
3		1-(4-(6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	401.20

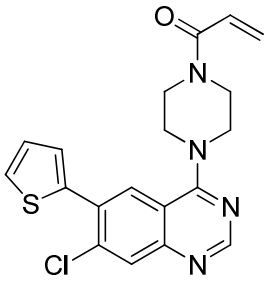
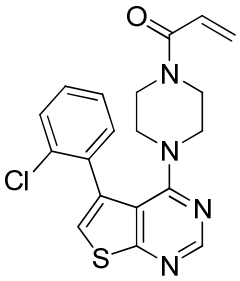
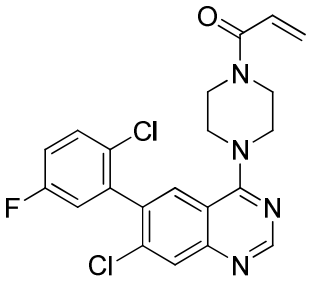
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
4		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.25
5		1-(4-(7-cloro-6-(3-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.20
6		1-(4-(7-cloro-6-(2,4-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.20#

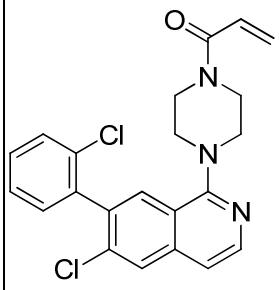
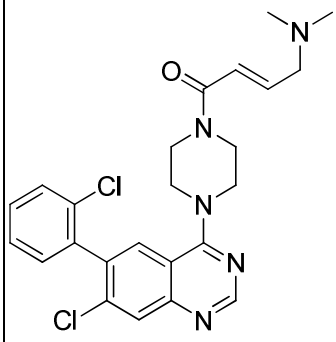
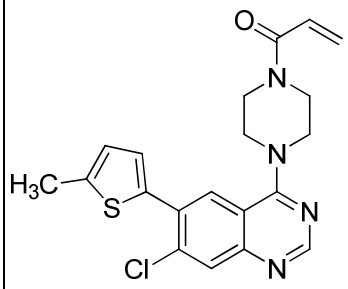
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
7		1-(4-(7-cloro-6-(3,4-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	449.15
8		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-il)benzonitrilo	B	404.1
9		1-(4-(7-cloro-6-(2,5-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	448.45

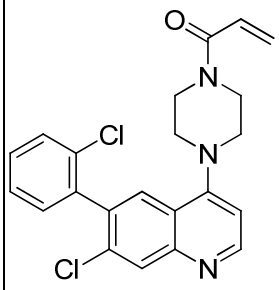
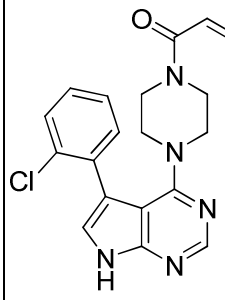
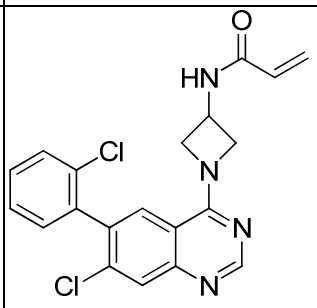
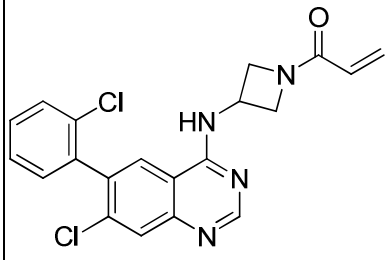
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
10		1-(4-(7-cloro-6-(5-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.25
11		1-(4-(7-cloro-6-(4-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.25
12		1-(4-(7-cloro-6-(4-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	395.25

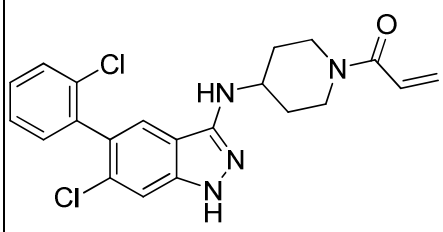
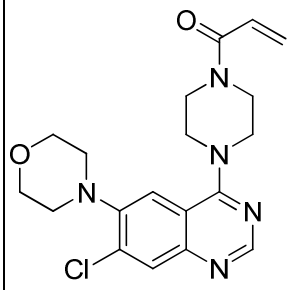
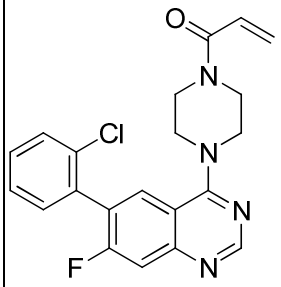
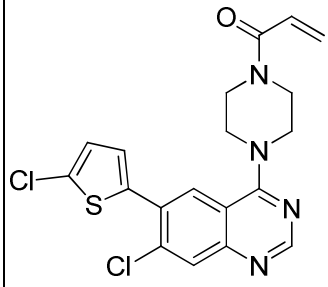
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
13		1-(4-(7-cloro-6-(4-cloro-2-metoxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	443.30
14		1-(4-(7-cloro-6-(3-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	395.25
15		1-(4-(7-cloro-6-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	395.25
16		4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-il)benzonitrilo	B	404.3

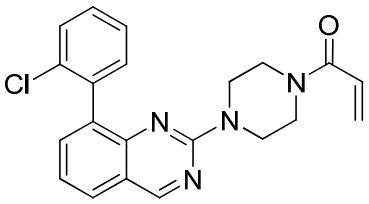
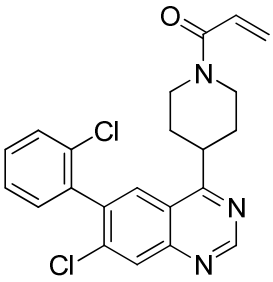
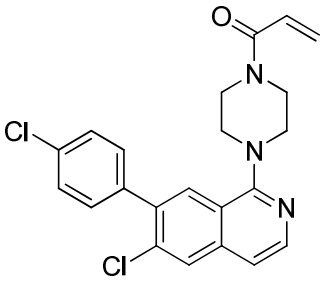
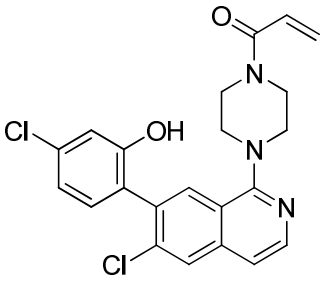
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
17		1-(4-(7-cloro-6-(piridin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25
18		1-(4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	379.25
19		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-il)benzonitrilo	B	404.25
20		1-(4-(7-cloro-6-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25

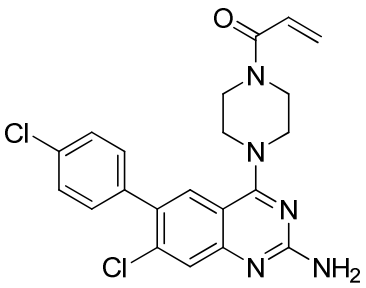
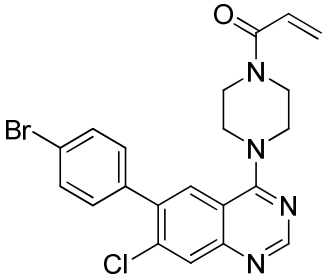
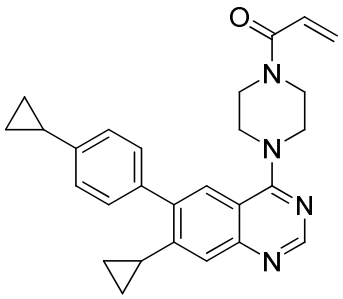
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
21		1-(4-(7-cloro-6-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	385.25
22		1-(4-(5-(2-clorofenil)-4a,7a-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	H	385.20
23		1-(4-(7-cloro-6-(2-cloro-5-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.20

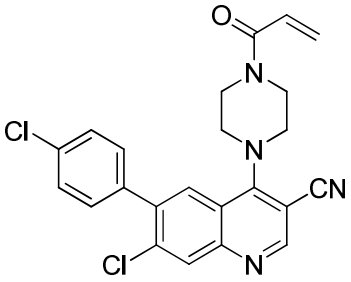
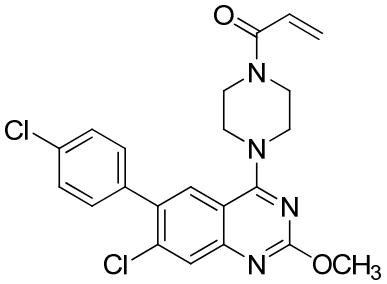
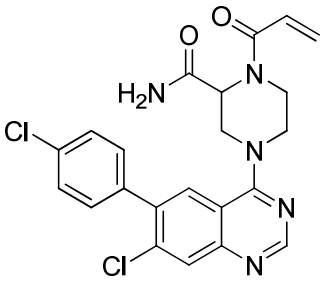
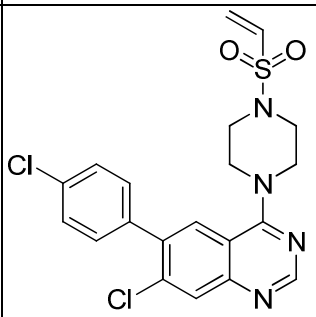
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
24		1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil) isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	412.20
25		(E)-1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	A	470.35
26		1-(4-(7-cloro-6-(5-metilotiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	399.20

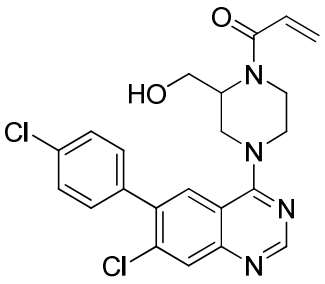
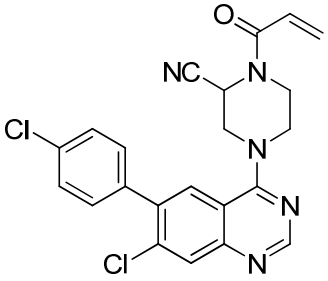
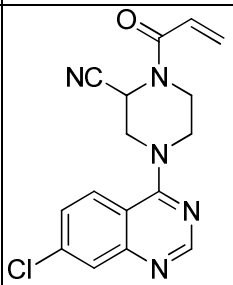
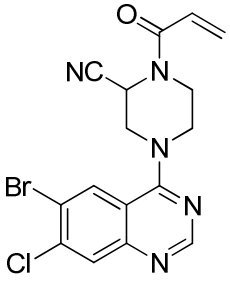
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
27		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	E	412.20
28		1-(4-(5-(2-clorofenil)-7,7a-dihidro-4aH-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	368.25
29		N-(1-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)acetidin-3-il)acrilamida	B	399.20
30		1-(3-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-ilamino)acetidin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	399.20

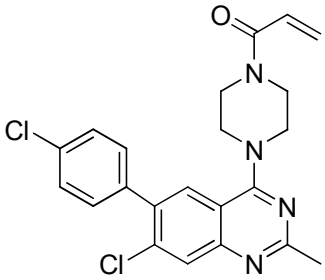
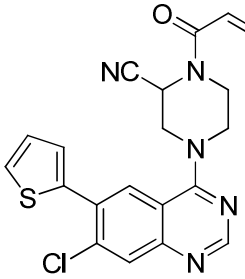
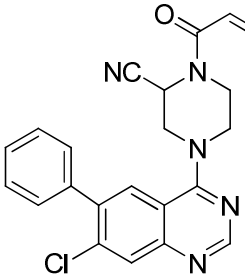
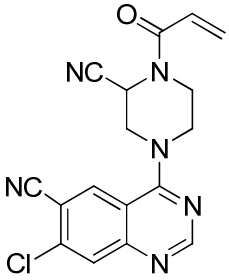
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
31		1-(4-(6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	413.40$^+$
32		1-(4-(7-cloro-6-morfolinoquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	L	388.25
33		1-(4-(6-(2-clorofenil)-7-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	397.20
34		1-(4-(7-cloro-6-(5-clorotiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.15

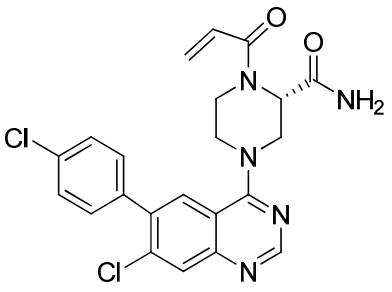
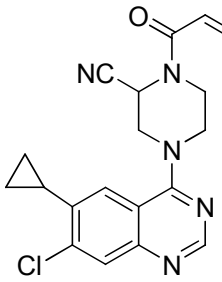
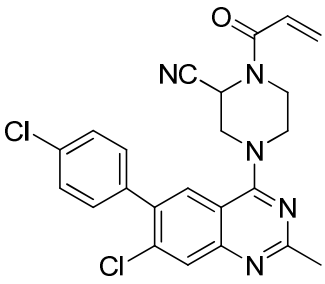
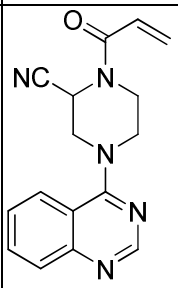
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
35		1-(4-(8-(2-clorofenil) quinazolin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	I	379.1
36		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	410.35+
37		1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	412.20
38		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil) isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	428.25

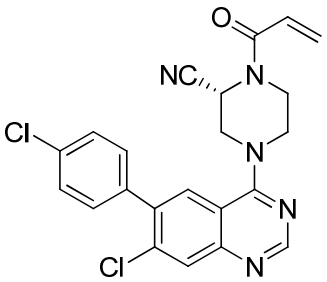
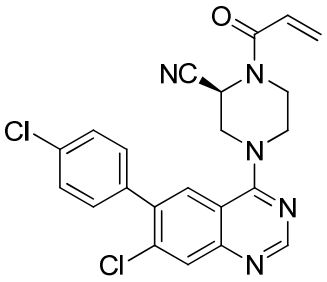
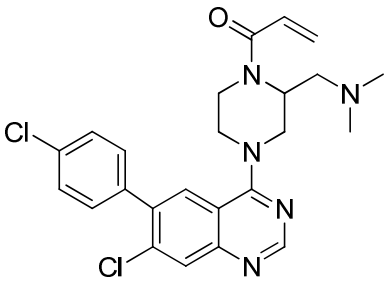
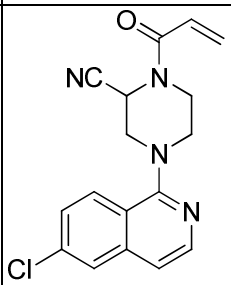
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
39		1-(4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	428.3
40		1-(4-(6-(4-bromofenil)-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	459.25
41		1-(4-(7-ciclopropilo-6-(4-ciclopropilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	425.25

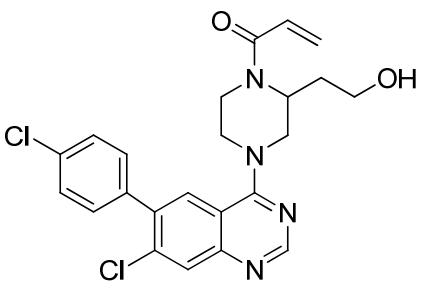
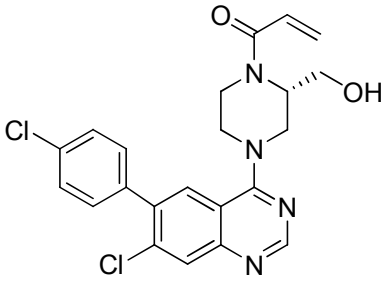
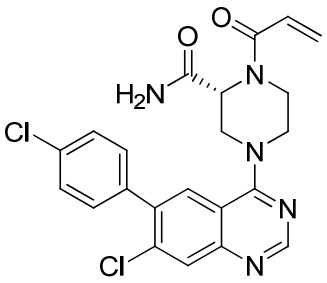
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
42		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-(4-clorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	G	437.25
43		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	465.30*
44		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	A	454.35+
45		7-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(4-(vinilsulfonil) piperazin-1-il)quinazolina	A	449.25

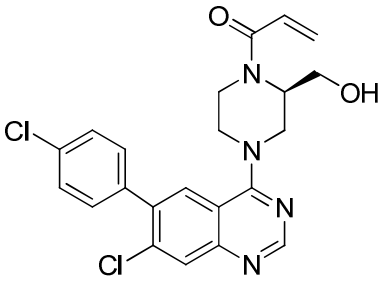
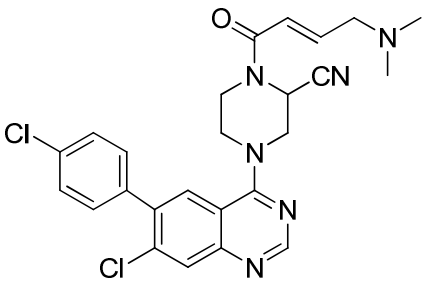
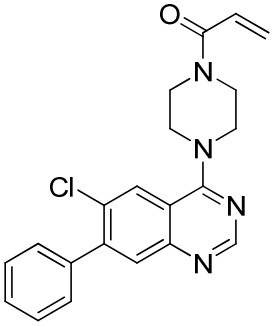
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
46		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	443.30
47		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	438.25
48		1-acriloil-4-(7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	328.2
49		1-acriloil-4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	408.20

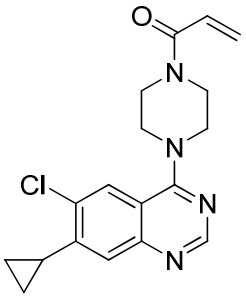
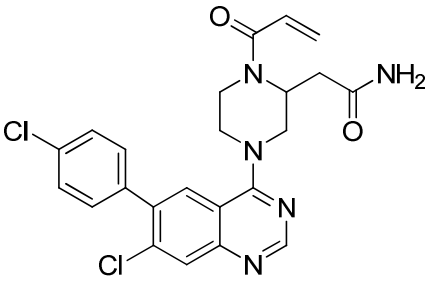
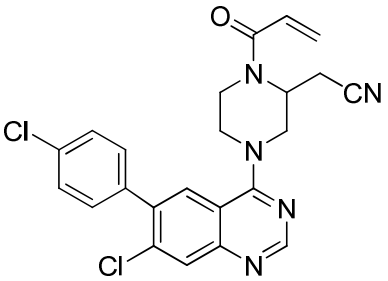
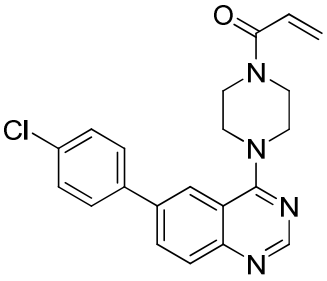
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
50		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	M	427.35
51		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	410.30
52		1-acriloil-4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	404.35
53		4-(4-acriloil-3-cianopiperazin-1-il)-7-cloroquinazolina-6-carbonitrilo	B	353.20

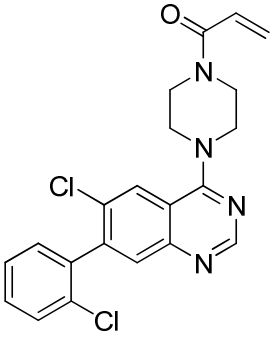
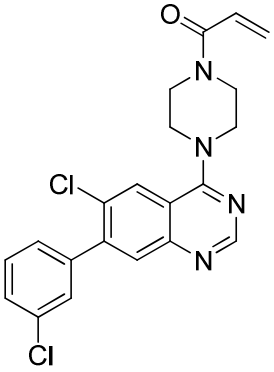
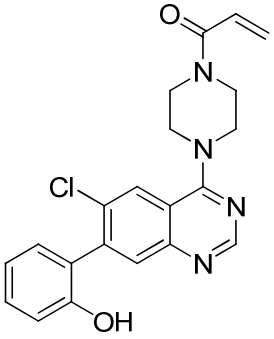
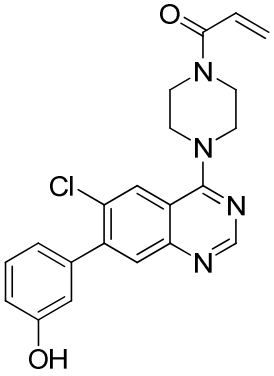
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
54		(S)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	A	456.30
55		1-acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropilquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	B	368.25
56		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	M	452.30
57		1-acriloil-4-(quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	294.20

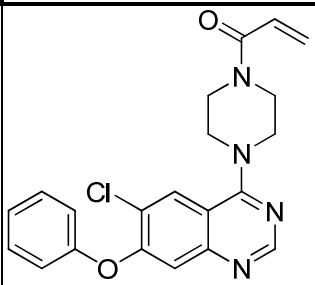
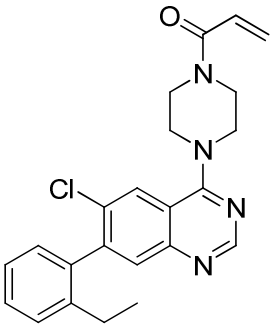
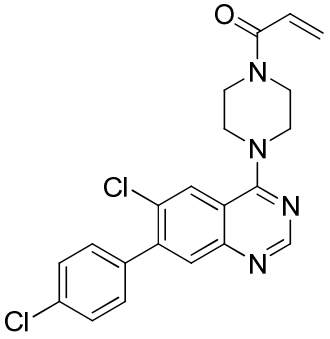
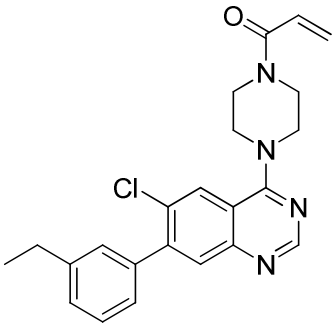
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
58		(R)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	438.20
59		(S)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	438.25
60		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino) metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	470.35
61		1-acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carbonitrilo	D	327.20

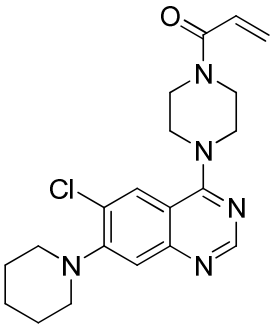
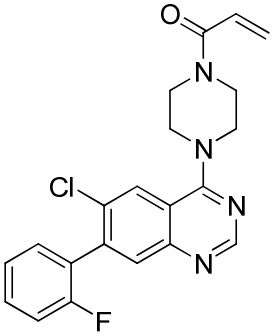
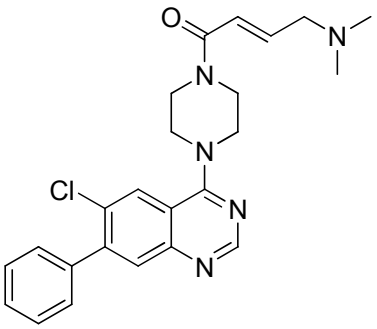
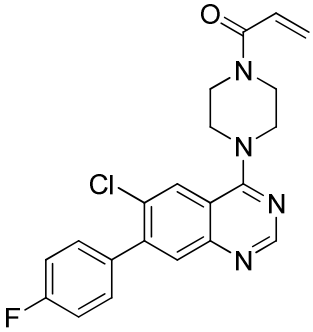
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
62		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(2-hidroxietil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	457.35
63		(S)-1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	443.30
64		(R)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	A	456.30

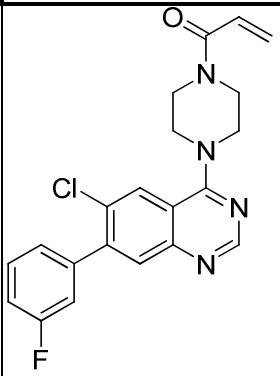
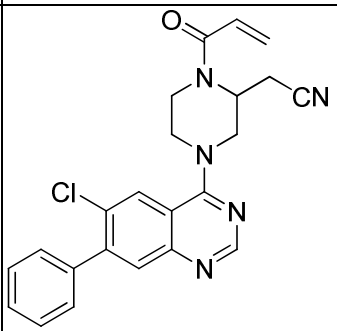
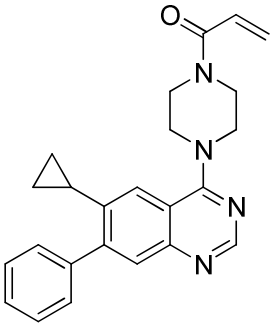
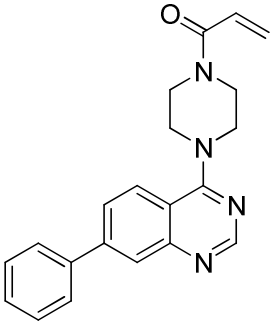
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
65		(R)-1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	443.35
66		(E)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-1-(4-(dimetilamino) but-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo	A	495.40
67		1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	379.30

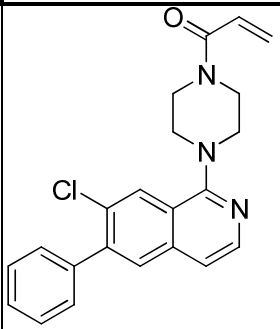
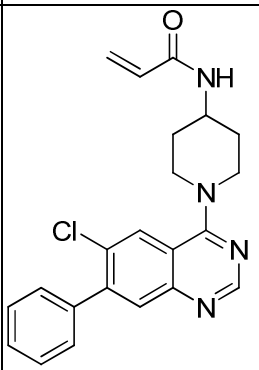
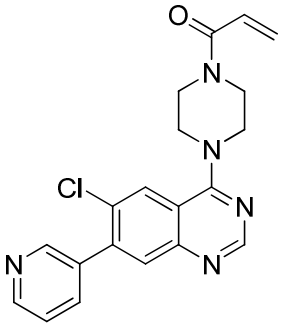
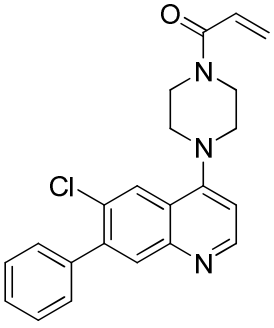
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
68		1-(4-(6-cloro-7-ciclopropilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	343.25
69		2-(1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida	A	470.35
70		2-(1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	A	452.35
71		1-(4-(6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	379.30

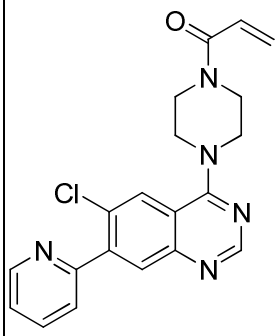
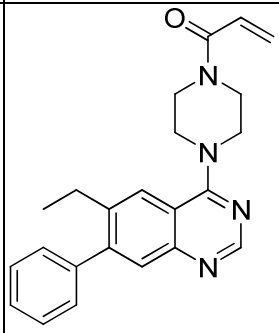
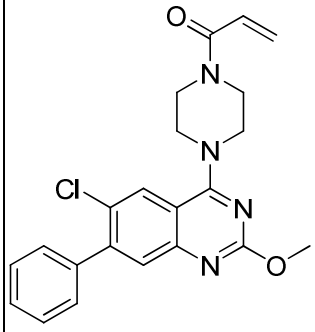
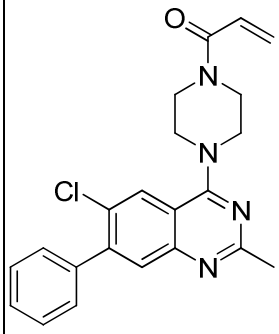
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
72		1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.25
73		1-(4-(6-cloro-7-(3-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.3
74		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	395.25
75		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	395.25

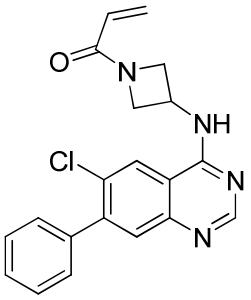
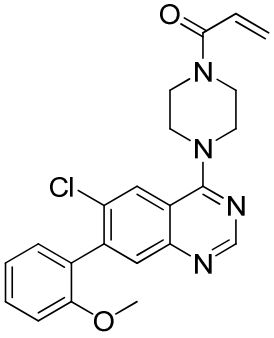
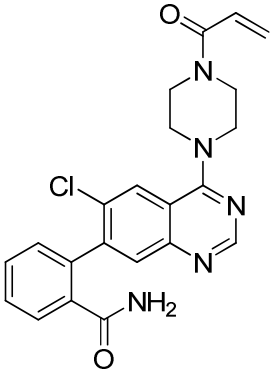
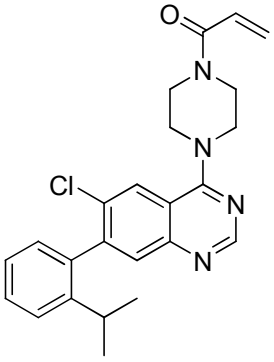
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
76		1-(4-(6-cloro-7-fenoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	L	395.25
77		1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	407.75
78		1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.25
79		1-(4-(6-cloro-7-(3-etilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	407.30

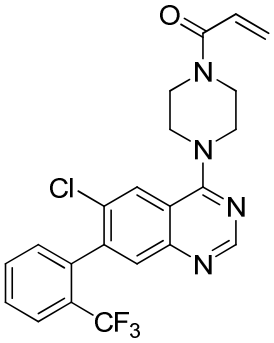
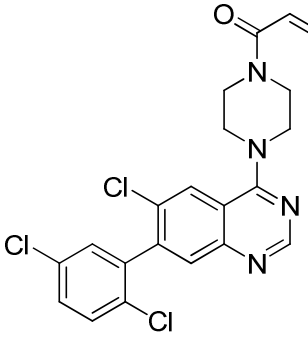
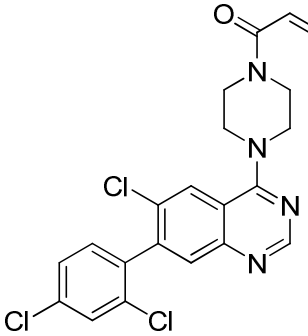
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
80		1-(4-(6-cloro-7-(piperidin-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	L	387.25
81		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	397.25
82		(E)-1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	A	436.40
83		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	397.25

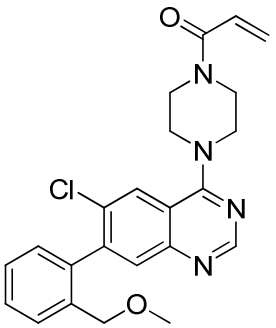
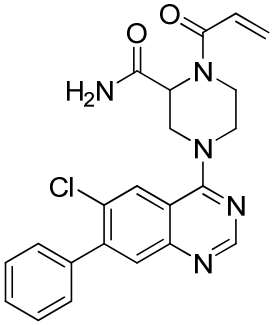
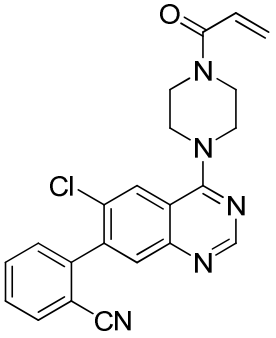
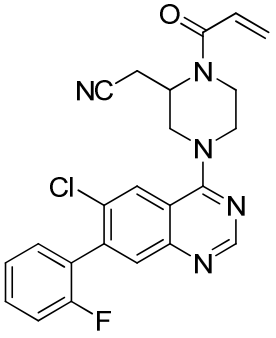
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
84		1-(4-(6-cloro-7-(3-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	397.25
85		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	A	418.30
86		1-(4-(6-ciclopropil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	385.75
87		1-(4-(7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	345.20

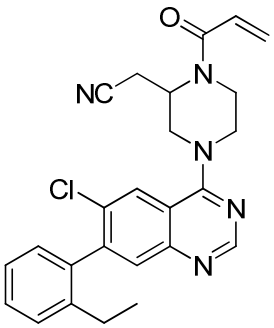
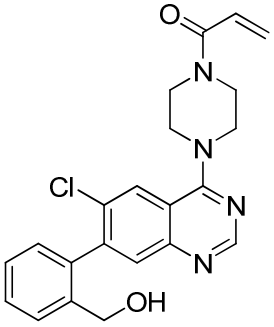
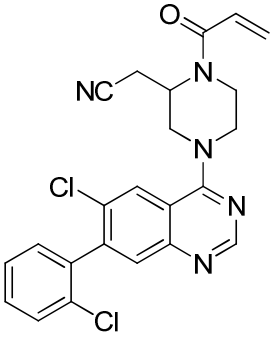
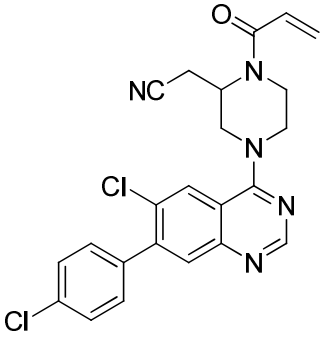
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
88		1-(4-(7-cloro-6-feniloisoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	378.20
89		N-(1-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acrilamida	B	393.25
90		1-(4-(6-cloro-7-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25
91		1-(4-(6-cloro-7-feniloquinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	E	378.20

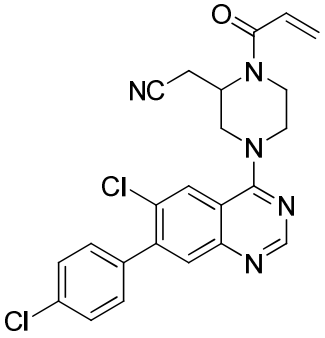
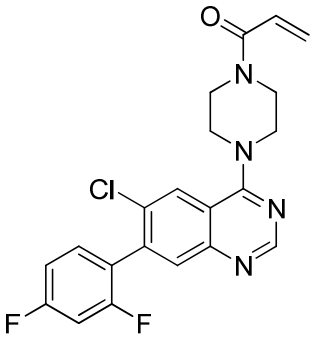
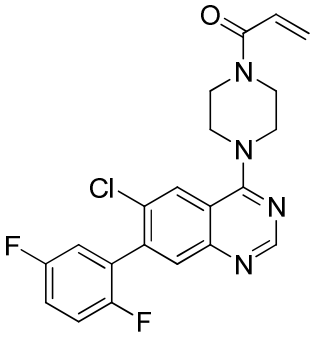
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
92		1-(4-(6-cloro-7-(piridin-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25
93		1-(4-(6-etil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	373.75
94		1-(4-(6-cloro-2-metoxi-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	409.30
95		1-(4-(6-cloro-2-metil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	M	393.70

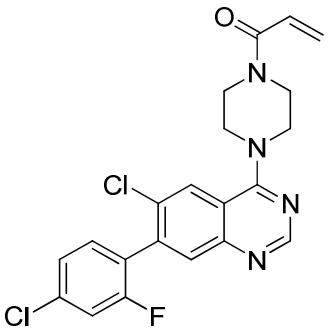
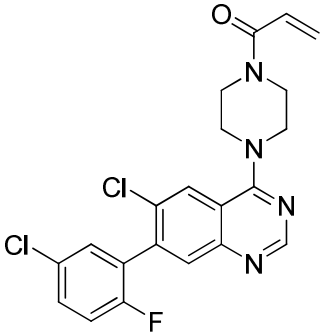
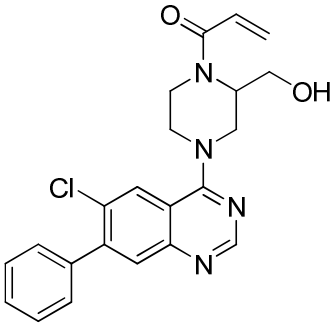
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
96		1-(3-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-ilamino)acetidin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	365.20
97		1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.7
98		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzamida	B	422.30
99		1-(4-(6-cloro-7-(2-isopropilofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	421.35

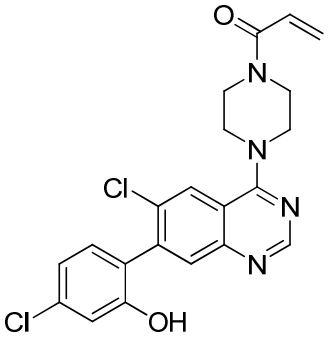
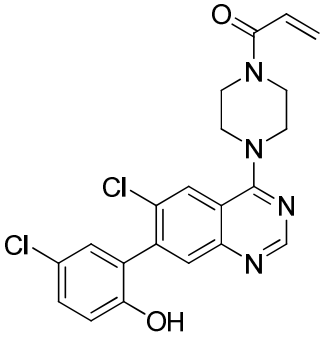
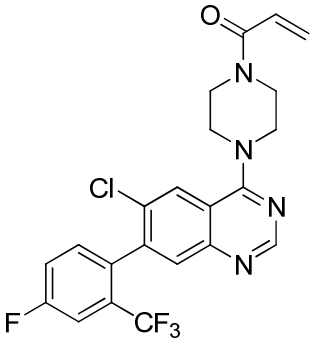
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
100		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.80
101		1-(4-(6-cloro-7-(2,5-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.25
102		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.30

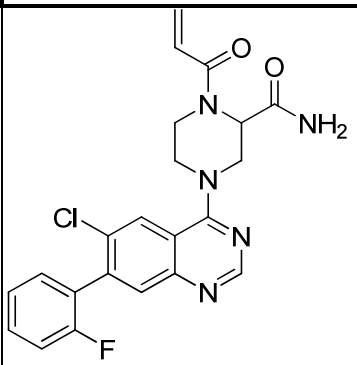
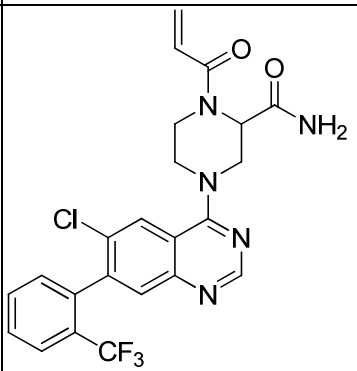
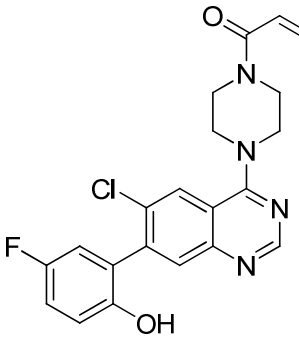
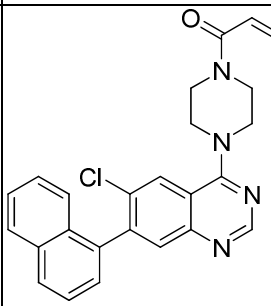
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
103		1-(4-(6-cloro-7-(2-(metoximetil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	423.35
104		1-acriloil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	B	422.35
105		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo	B	405.20
106		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	437.30

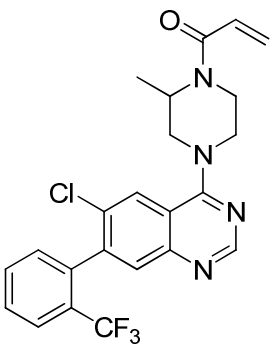
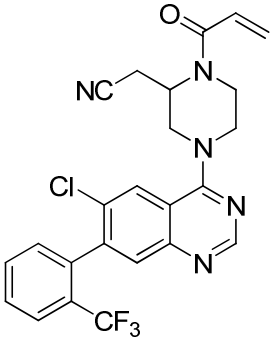
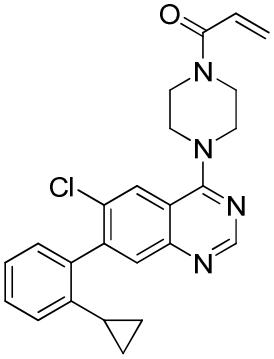
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
107		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-etilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	446.35
108		1-(4-(6-cloro-7-(2-(hidroximetil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.30
109		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	452.30
110		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	452.25

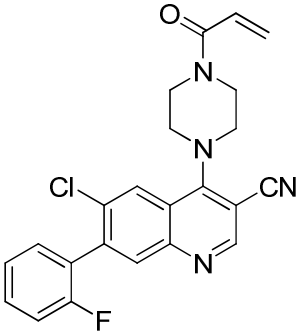
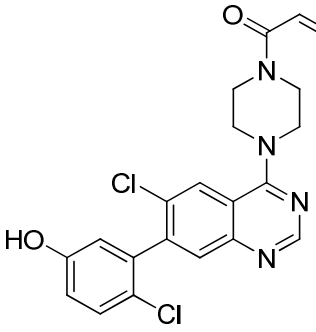
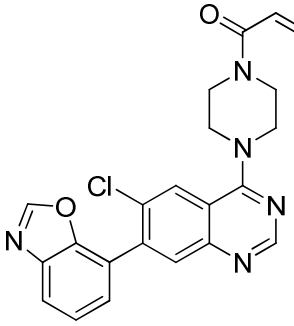
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
111		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	452.25
112		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	415.0
113		1-(4-(6-cloro-7-(2,5-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	415.10

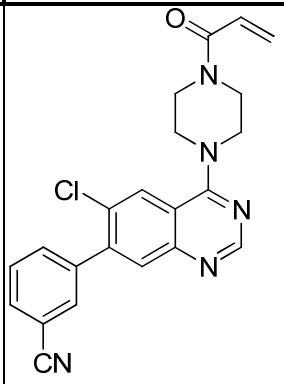
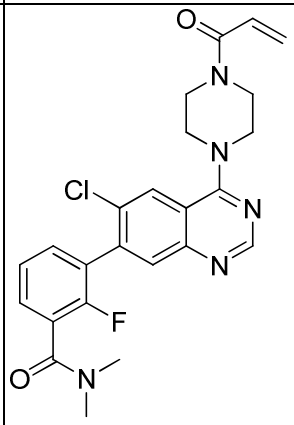
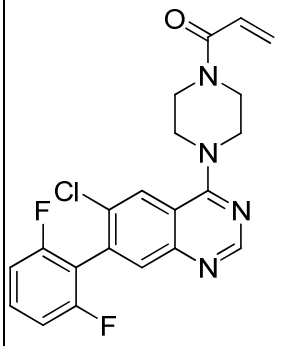
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
114		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.05
115		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.05
116		1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.25

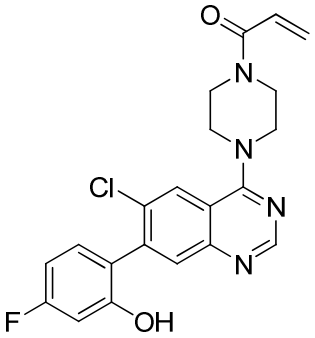
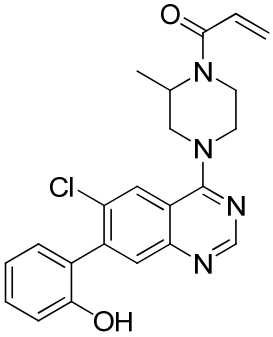
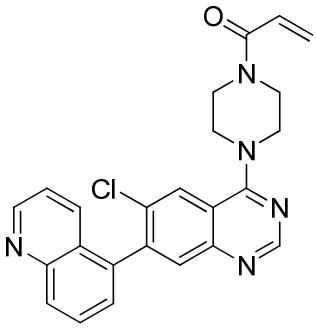
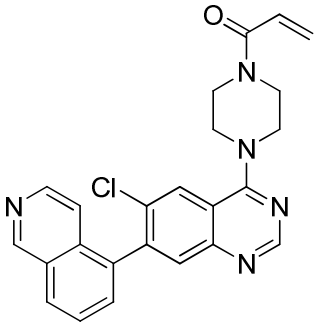
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
117		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.35
118		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.30
119		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	465.35

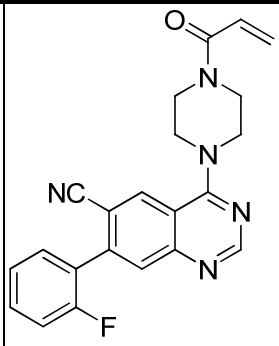
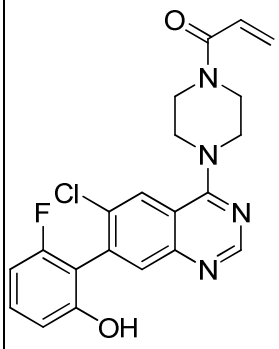
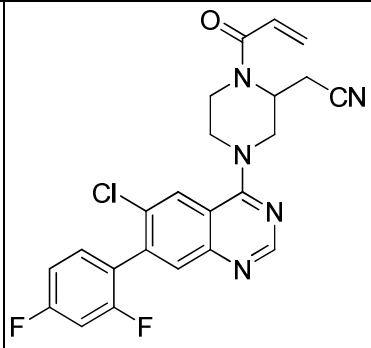
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
120		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	B	440.30
121		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	B	490.40
122		1-(4-(6-cloro-7-(5-fluoro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.30
123		1-(4-(6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.35

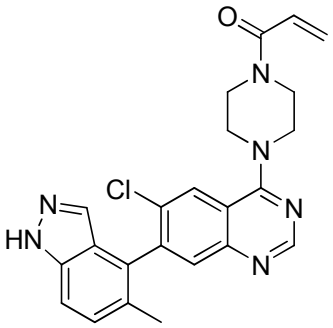
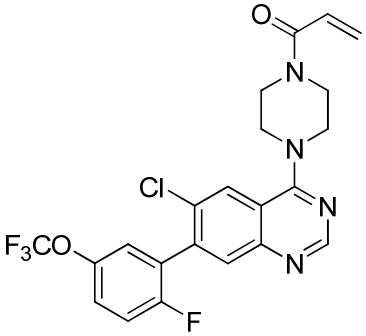
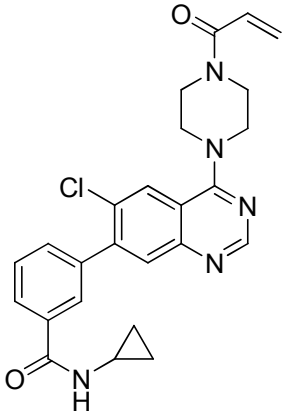
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
124		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	461.35
125		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	486.40
126		1-(4-(6-cloro-7-(2-ciclopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.20

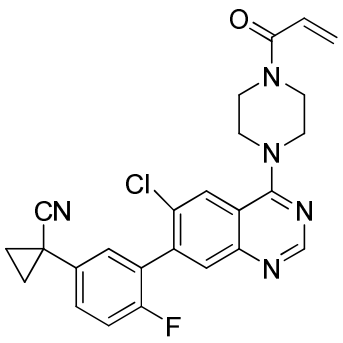
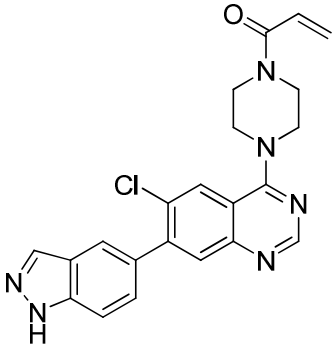
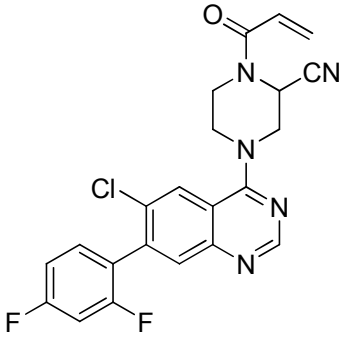
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
127		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	G	421.30
128		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	430.10
129		1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	420.10

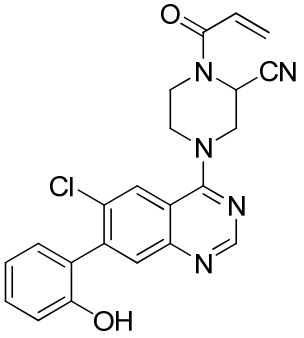
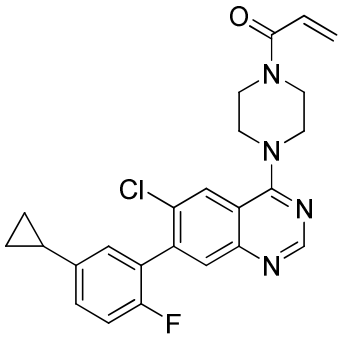
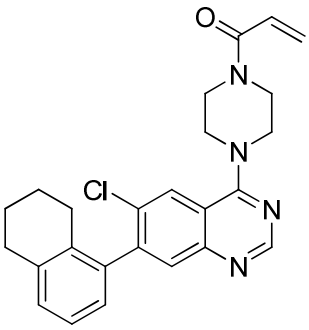
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
130		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo	B	404.10
131		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida	B	468.10
132		1-(4-(6-cloro-7-(2,6-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	415.3

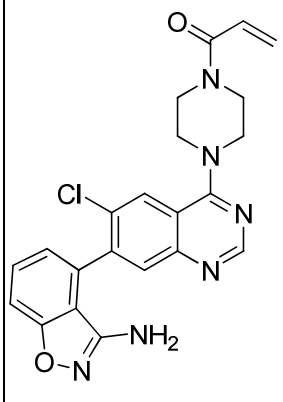
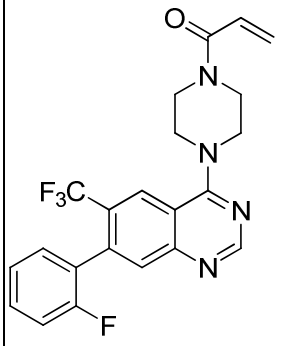
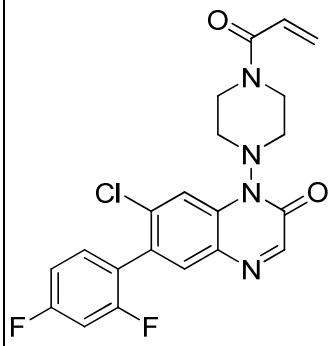
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
133		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.30
134		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.30
135		1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	430.30
136		1-(4-(6-cloro-7-(isoquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	430.35

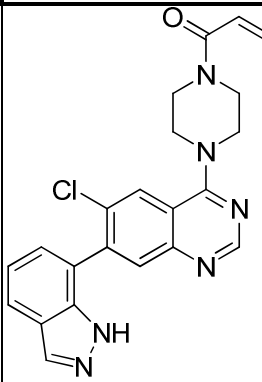
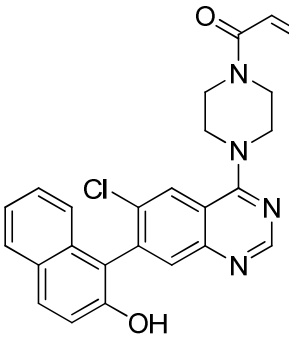
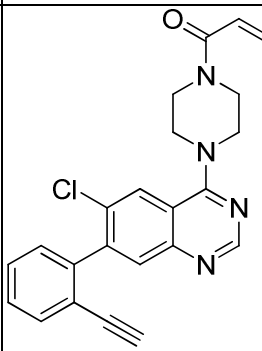
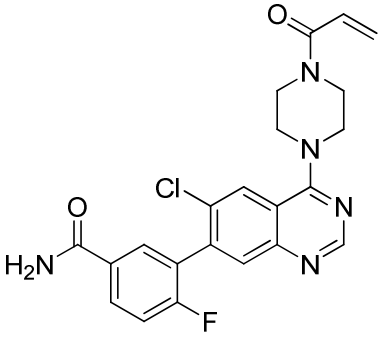
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
137		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil) quinazolina-6-carbonitrilo	B	388.30
138		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.25
139		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	454.30

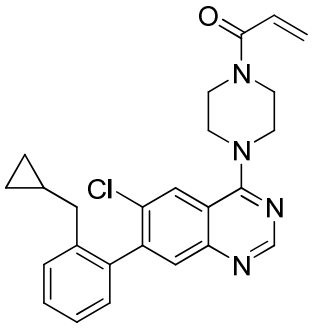
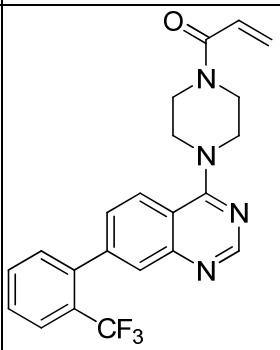
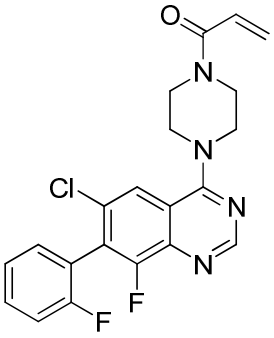
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
140		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	433.15
141		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	481.10
142		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-N-ciclopropil-benzamida	B	462.20

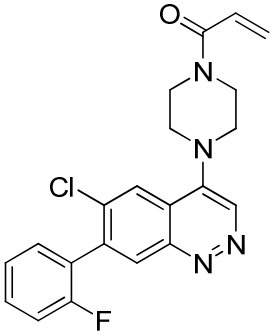
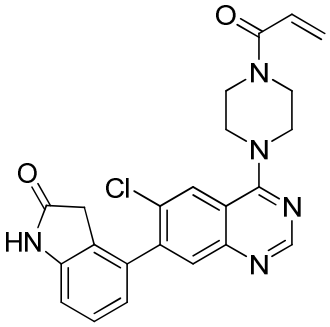
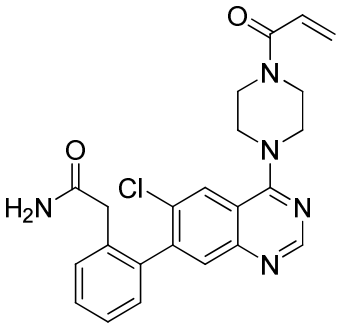
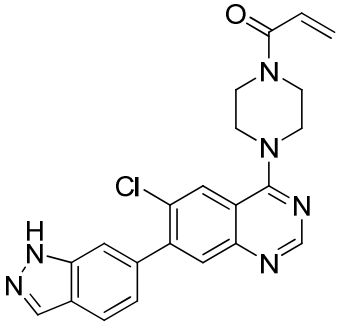
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
143		1-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil) ciclopropan-carbonitrilo	B	462.10
144		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.25
145		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	B	440.30

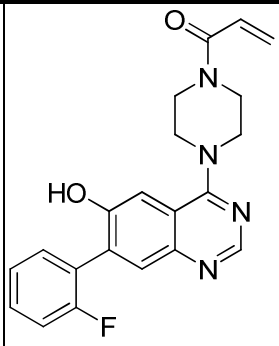
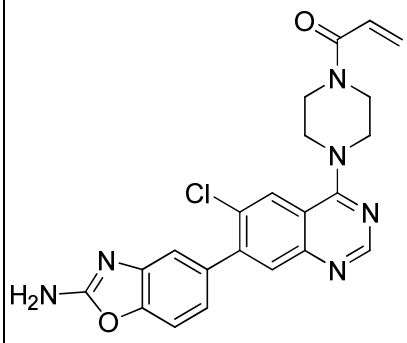
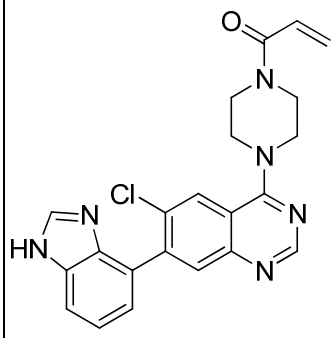
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
146		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	B	420.25
147		1-(4-(6-cloro-7-(5-ciclopropil-2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	437.10
148		1-(4-(6-cloro-7-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.20

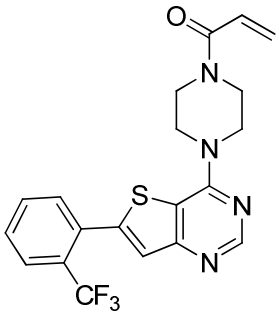
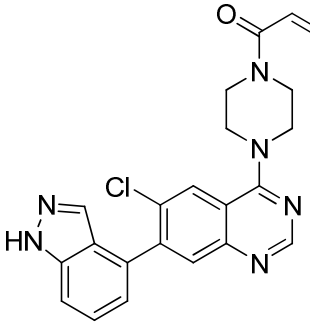
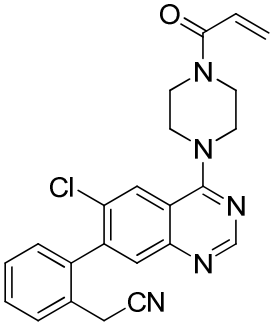
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
149		1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	435.30
150		1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	431.30
151		1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-7-cloro-6-(2,4-difluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona	S	430.30

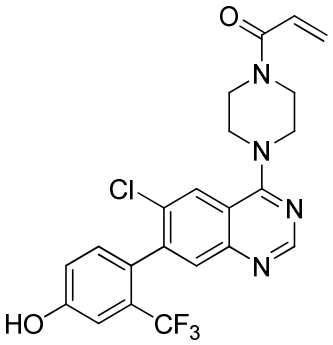
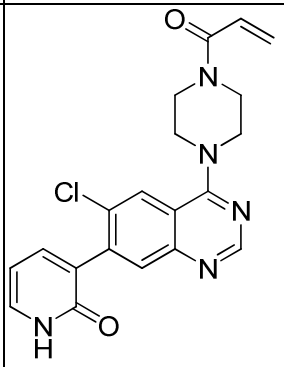
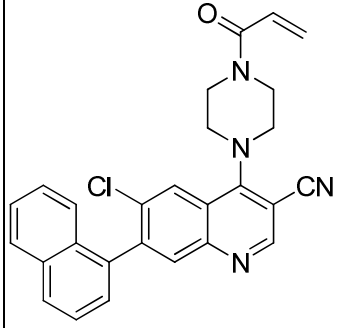
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
152		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.30
153		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	445.10
154		1-(4-(6-cloro-7-(2-etinilofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	403.25
155		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida	B	440.25

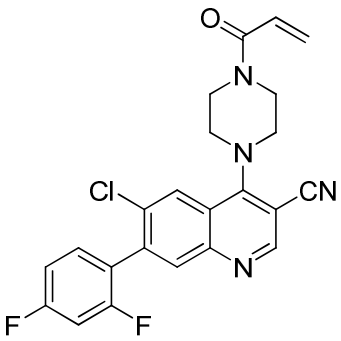
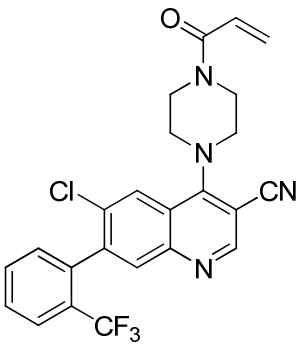
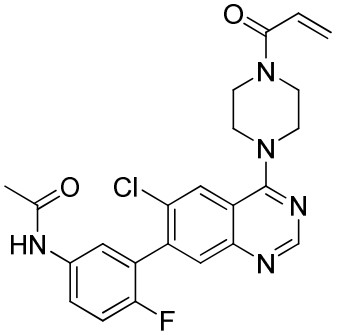
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
156		1-(4-(6-cloro-7-(2-(ciclopropil-metil)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.35
157		1-(4-(7-(2-(trifluorometil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.10
158		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	415.25

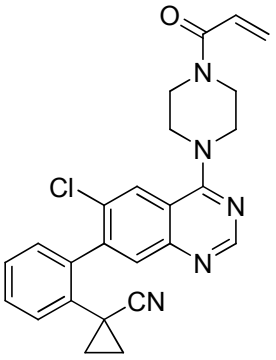
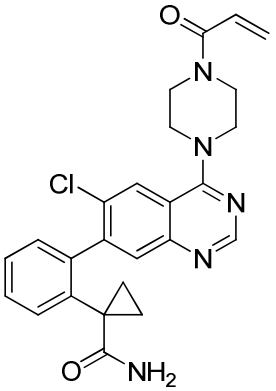
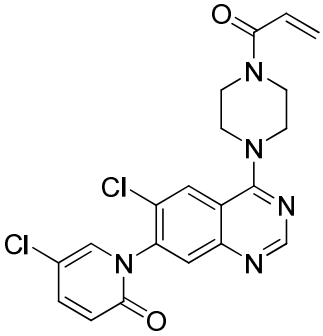
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
159		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	397.25
160		4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)indolin-2-ona	B	434.25
161		2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil) acetamida	B	436.1
162		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-6-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.3

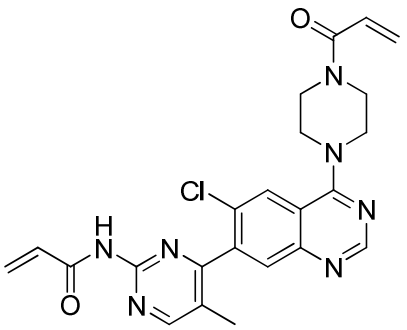
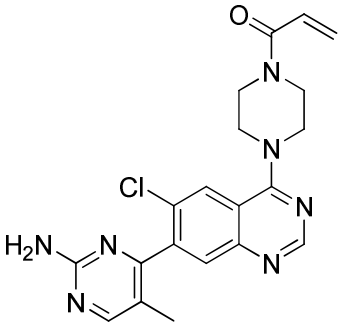
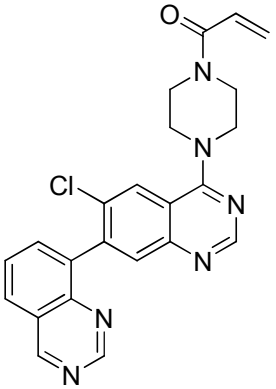
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
163		1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	379.25
164		1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	435.25
165		1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.30

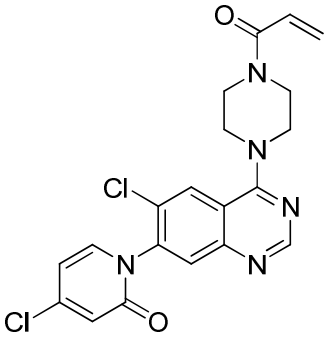
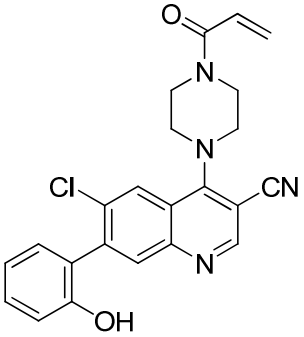
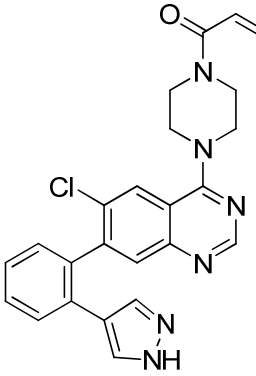
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
166		1-(4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	H	419.10
167		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.30
168		2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil) acetonitrilo	B	418.1

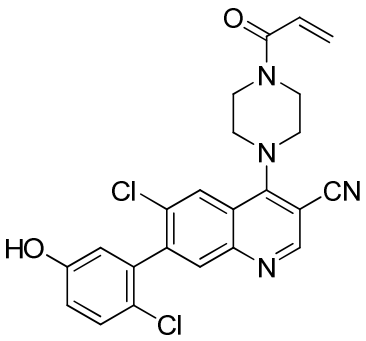
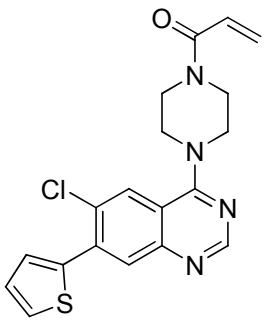
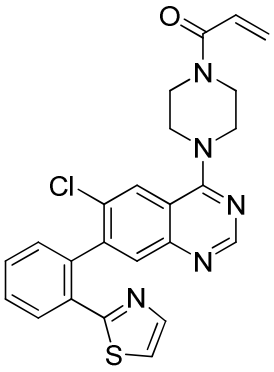
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
169		1-(4-(6-cloro-7-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	463.30
170		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)piridin-2(1H)-ona	B	396.25
171		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	453.30

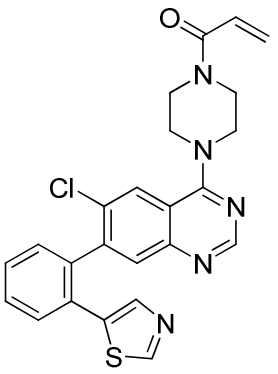
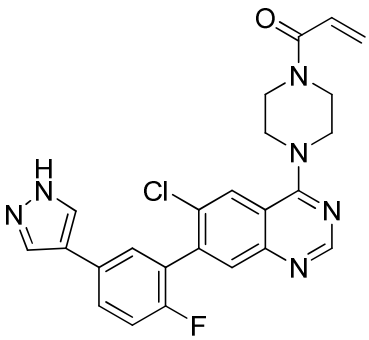
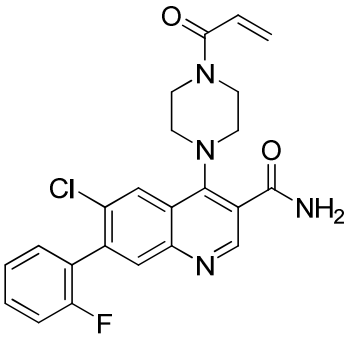
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
172		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	439.25
173		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinolin-3-carbonitrilo	P	471.35
174		N-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil) acetamida	B	454.10

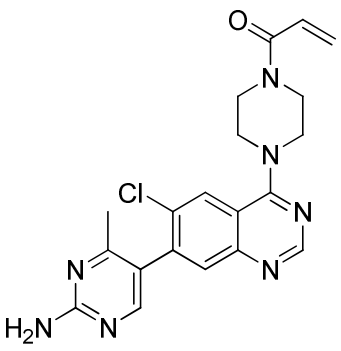
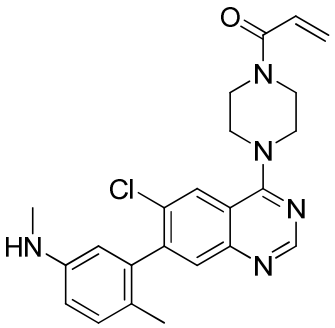
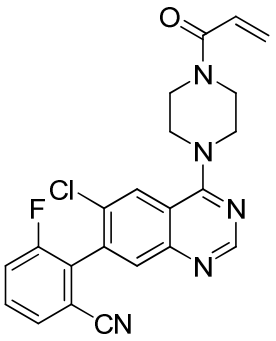
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
175		1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropancarbonitrilo	B	444.1
176		1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropan-carboxamida	B	462.2
177		1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona	T	430.20

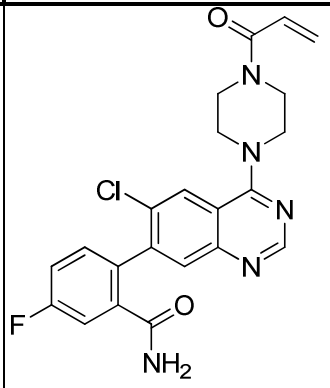
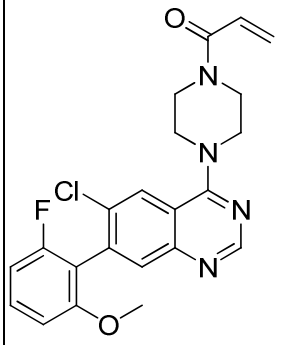
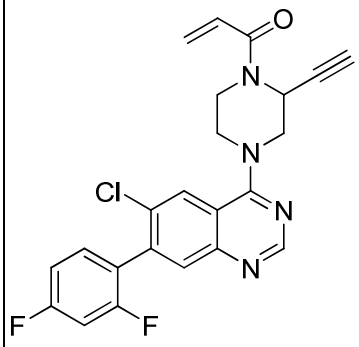
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
178		N-(4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-metilopirimidin-2-il)acrilamida	B	464.10
179		1-(4-(7-(2-amino-5-metilopirimidin-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	410.10
180		1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.10

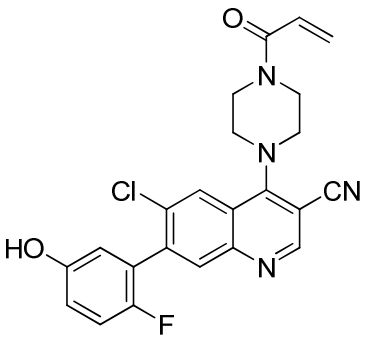
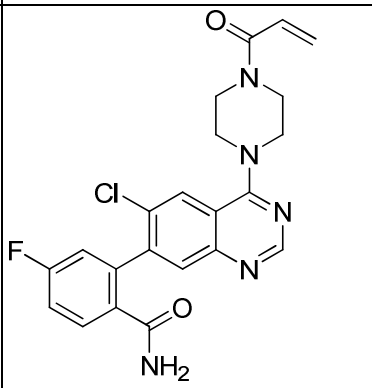
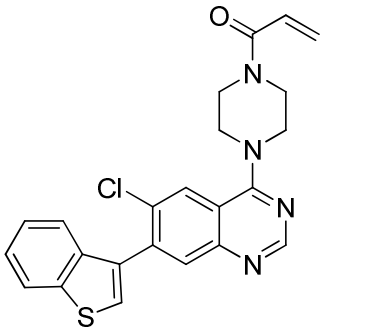
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
181		1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-cloropiridin-2(1H)-ona	T	430.10
182		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	419.15
183		1-(4-(7-(2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	445.20

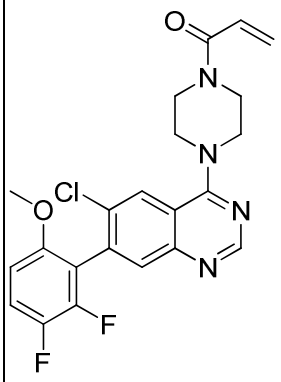
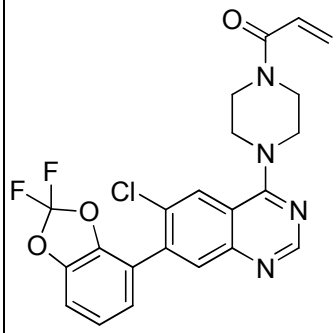
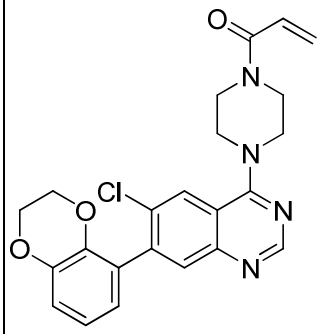
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
184		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	453.15
185		1-(4-(6-cloro-7-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	385.10
186		1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	462.25

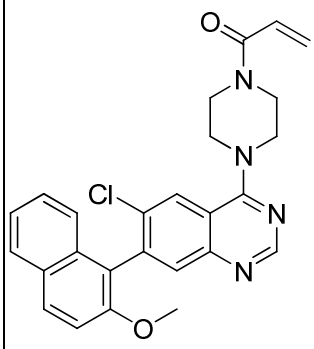
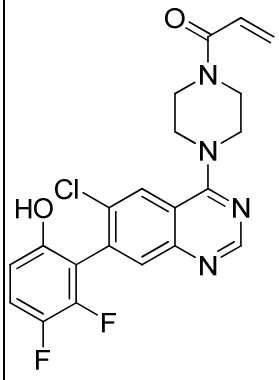
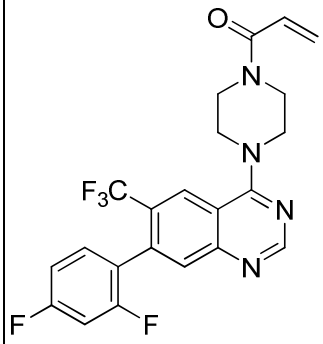
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
187		1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-5-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	462.25
188		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	463.20
189		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinolin-3-carboxamida	P	439.60

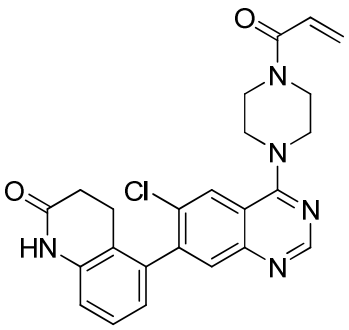
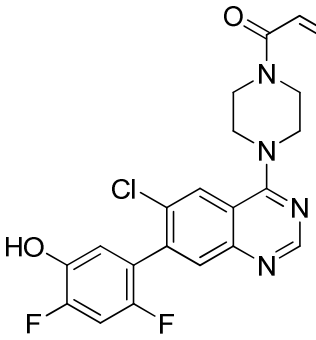
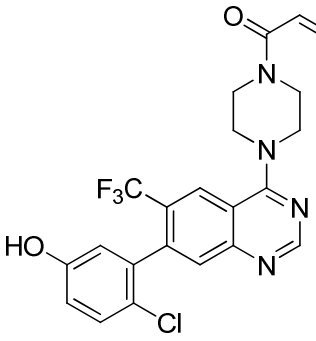
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
190		1-(4-(7-(2-amino-4-metilopirimidin-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	410.10
191		1-(4-(6-cloro-7-(2-metil-5-(metilamino) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	422.20
192		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzo-nitrilo	B	422.10

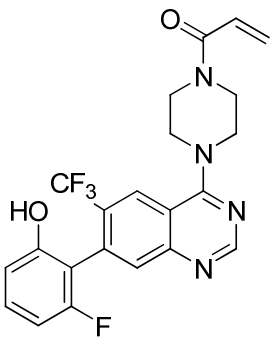
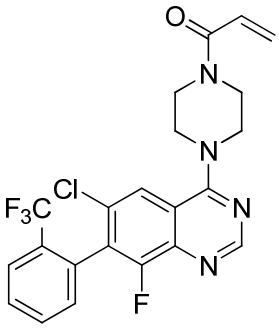
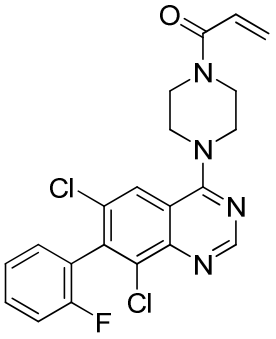
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
193		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-fluorobenzamida	B	440.20
194		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	427.15
195		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	439.15

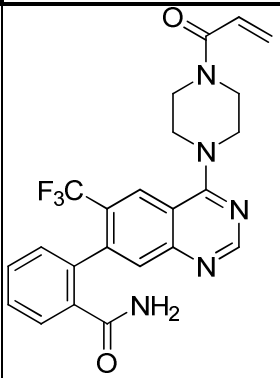
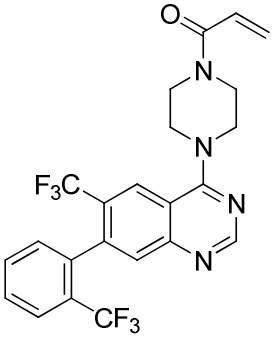
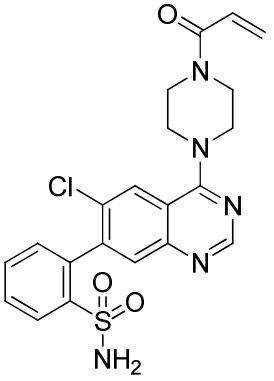
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
196		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-5-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	437.15
197		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida	B	440.20
198		1-(4-(7-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	435.15

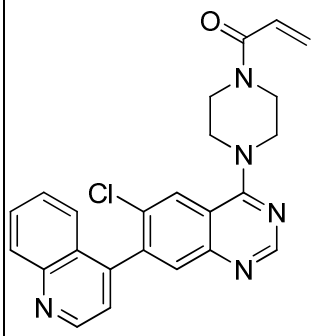
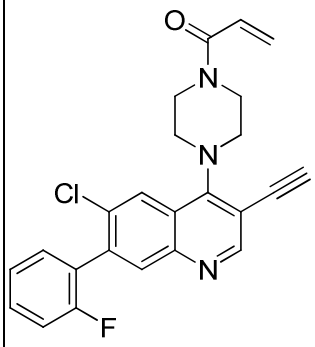
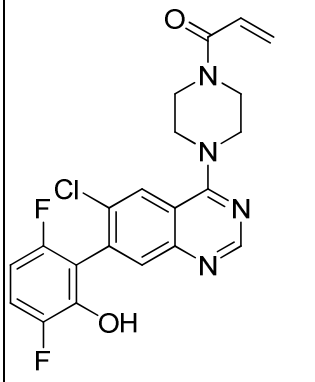
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
199		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-metoxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	445.1
200		1-(4-(6-cloro-7-(2,2-difluorobenzo[d] [1,3]dioxol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	459.10
201		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	437.1

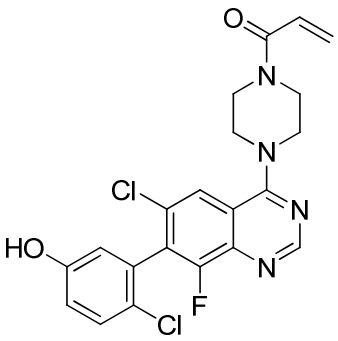
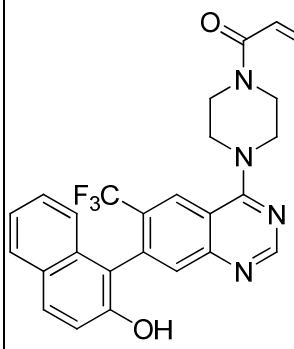
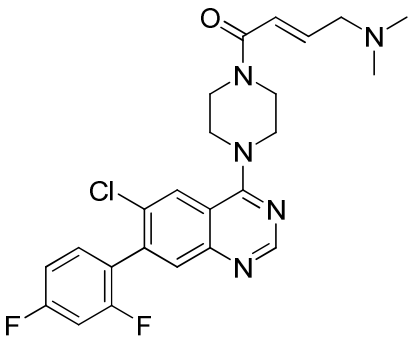
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
202		1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	459.15
203		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.10
204		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	449.15

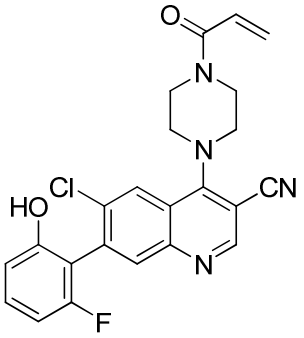
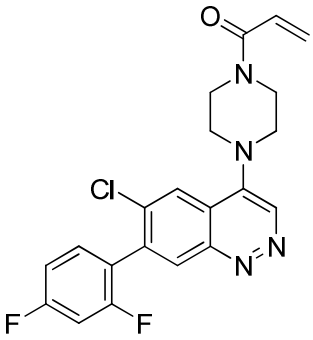
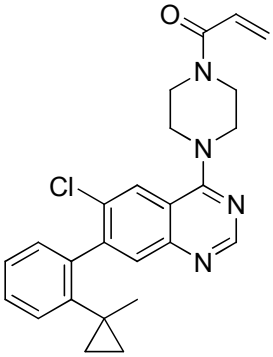
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
205		5-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	448.15
206		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	431.10
207		1-(4-(7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	463.15

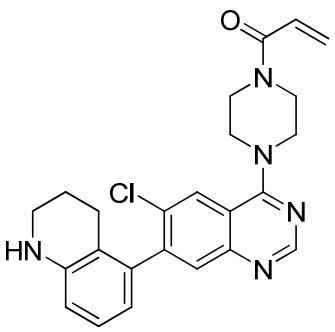
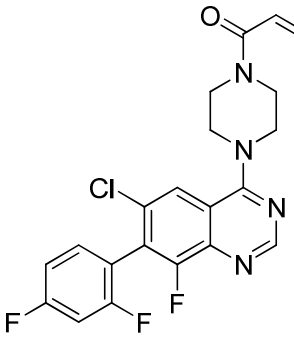
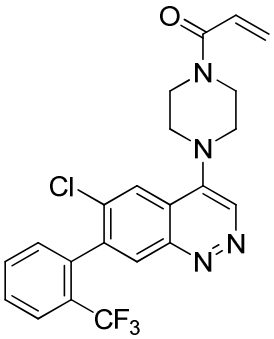
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
208		1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	447.20
209		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	465.15
210		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	431.10

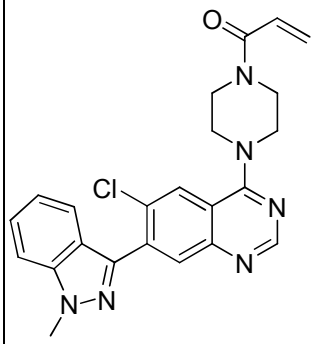
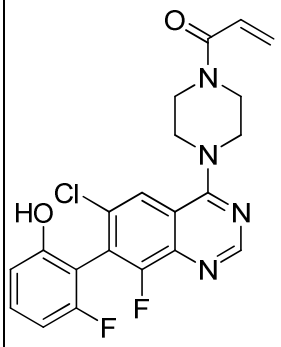
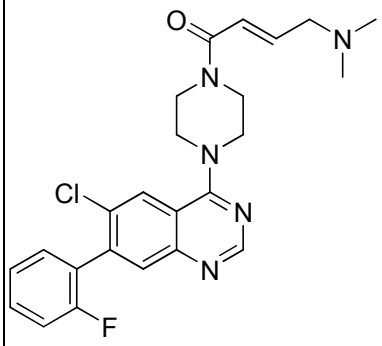
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
211		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-7-il)benzamida	R	456.15
212		1-(4-(6-(trifluorometil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	481.20
213		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)bencen-sulfonamida	B	458.10

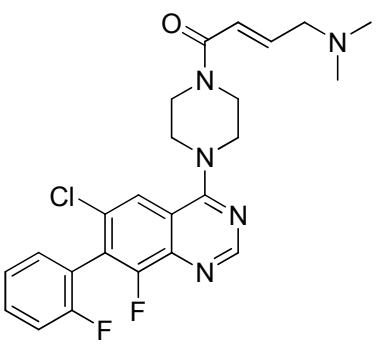
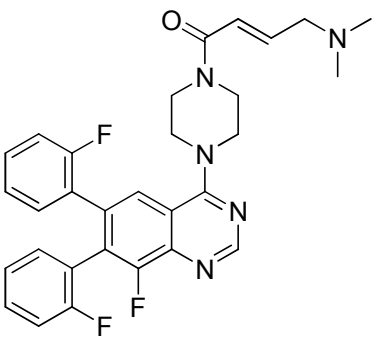
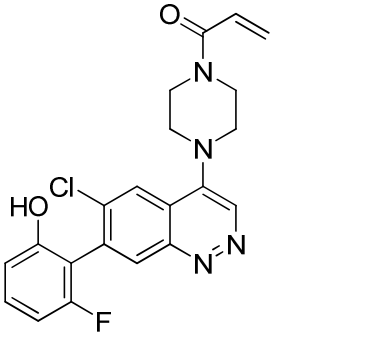
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
214		1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	430.10
215		1-(4-(6-cloro-3-etinilo-7-(2-fluorofenil) quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	G	430.10
216		1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	431.15

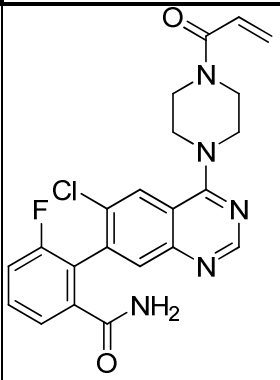
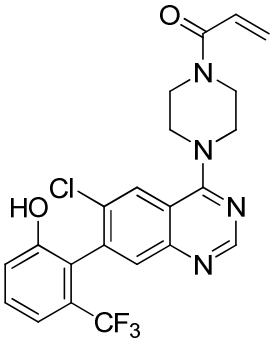
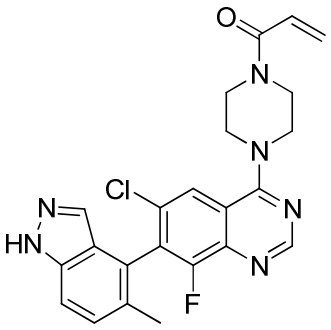
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
217		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	447.05
218		1-(4-(7-(2-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	479.20
219		(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	O	472.10

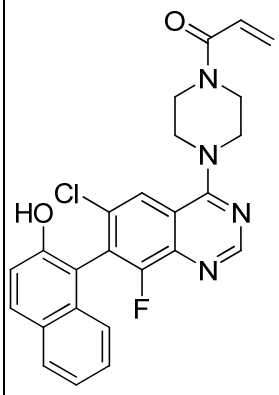
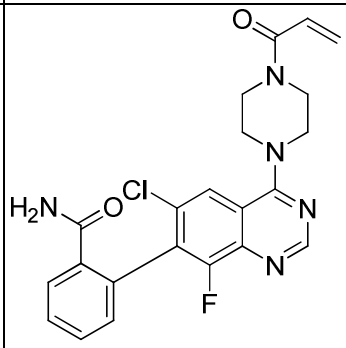
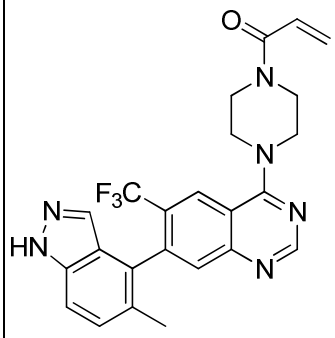
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
220		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	437.15
221		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	415.10
222		1-(4-(6-cloro-7-(2-(1-metilciclopropil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.20

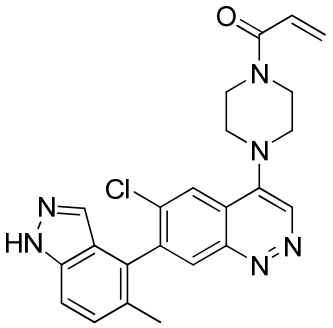
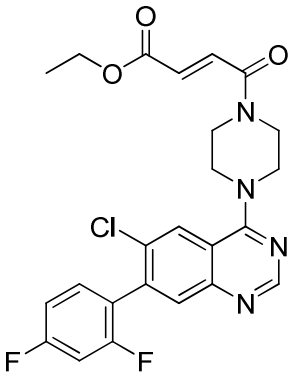
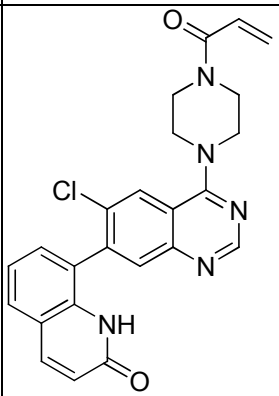
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
223		1-(4-(6-cloro-7-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	434.15
224		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	433.10
225		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	447.05

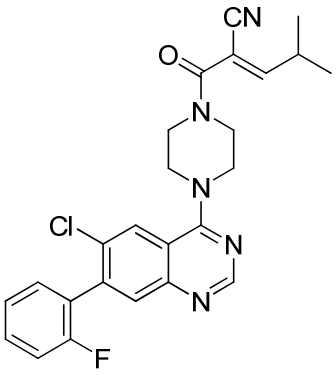
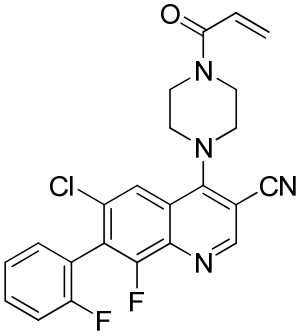
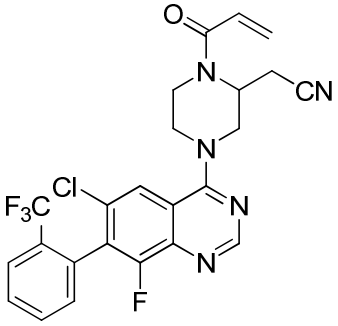
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
226		1-(4-(6-cloro-7-(1-metil-1H-indazol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.05
227		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	431.05
228		(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	B	454.15

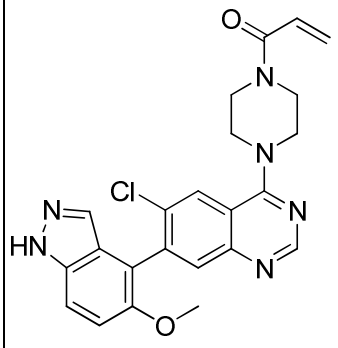
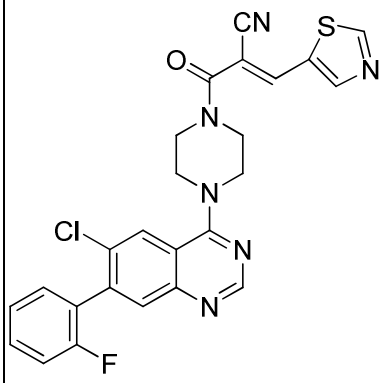
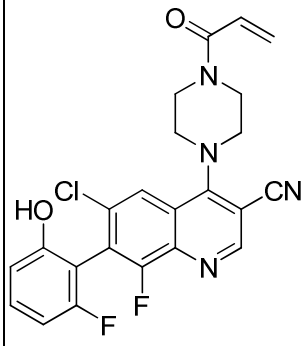
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
229		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	O	472.15
230		(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(8-fluoro-6,7-bis(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	532.25
231		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	413.10

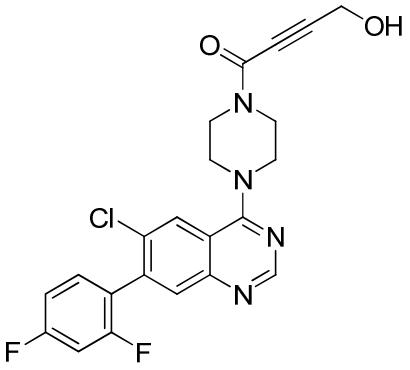
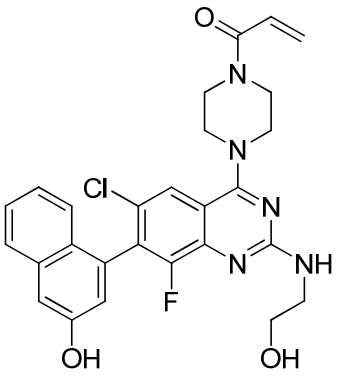
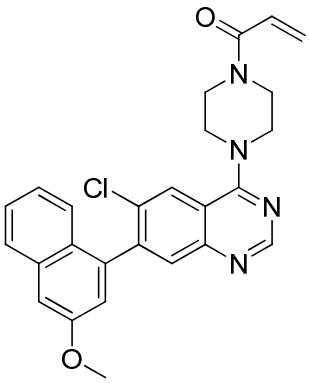
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
232		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzamida	Q	440.10
233		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	463.10
234		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	451.1

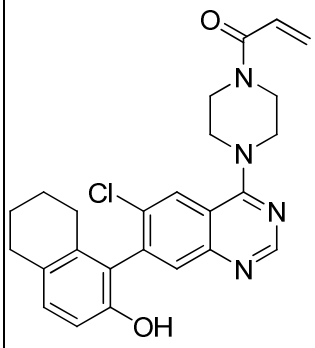
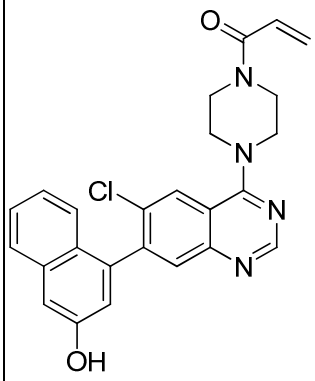
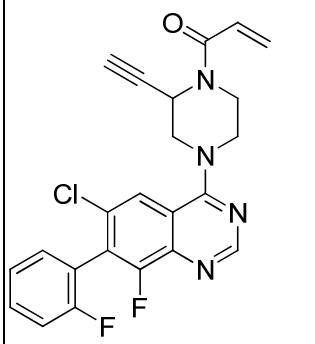
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
235		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	463.10
236		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)benzamida	O	440.10
237		1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	467.20

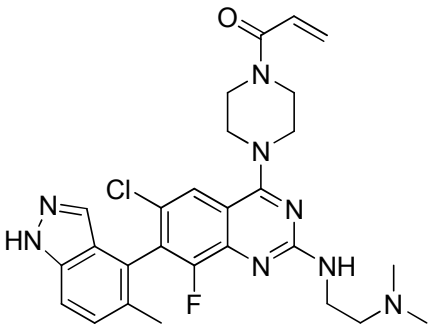
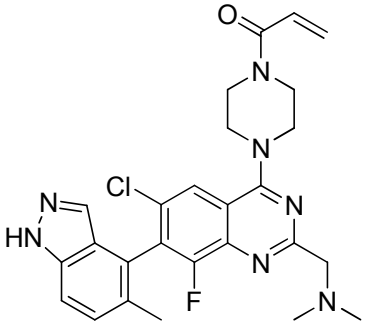
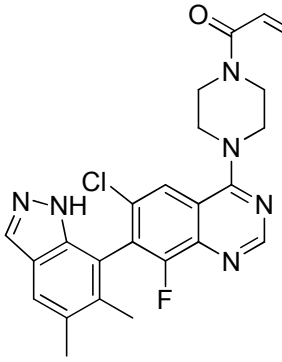
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
238		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	433.10
239		(E)-etil 4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato	O	487.10
240		8-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)quinolin-2(1H)-ona	U	446.10

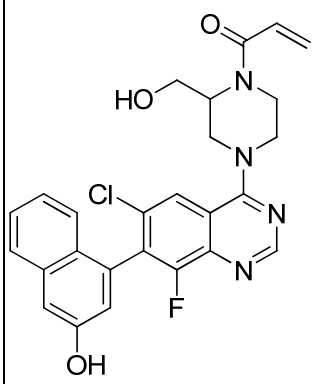
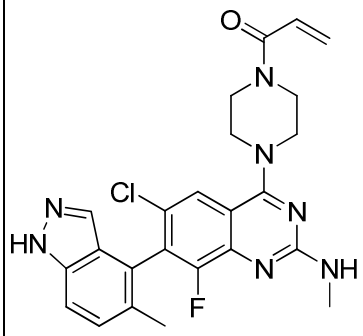
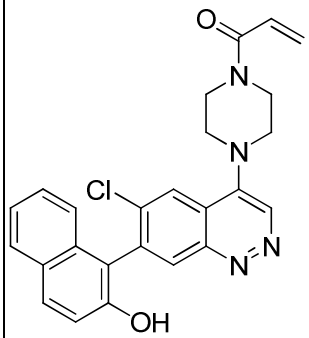
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
241		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilopent-2-enenitrilo	B	464.10
242		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	439.10
243		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	O	504.10

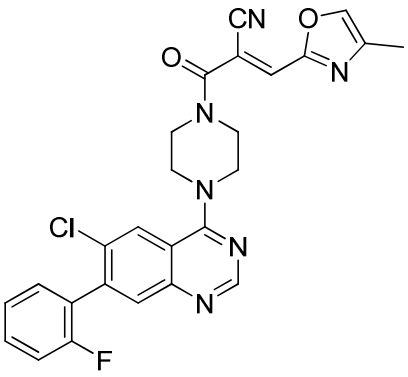
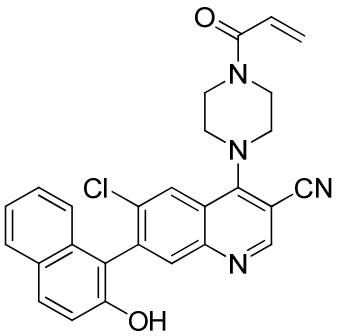
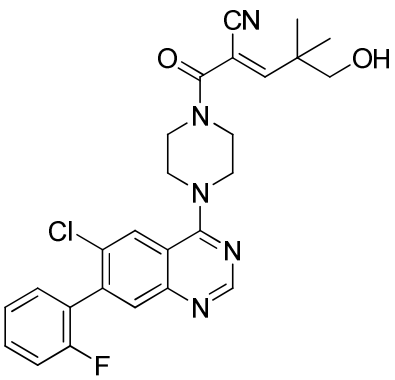
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
244		1-(4-(6-cloro-7-(5-metoxi-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	449.10
245		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo	B	505.10
246		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo	P	455.15

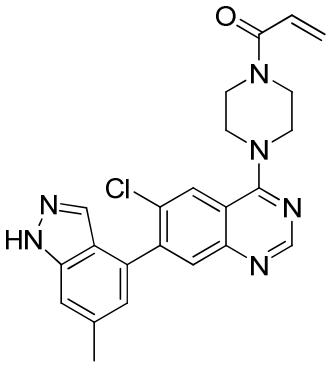
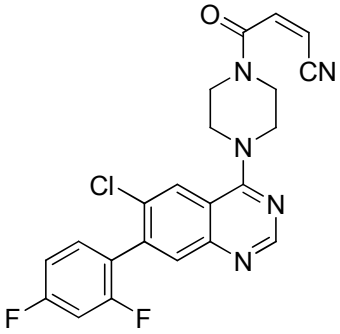
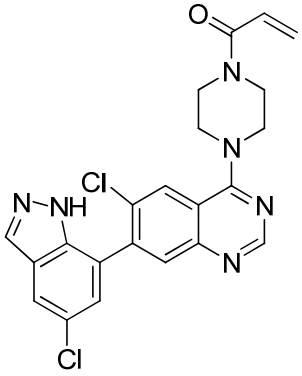
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
247		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona	B	443.1
248		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	522.30
249		1-(4-(6-cloro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	459.1

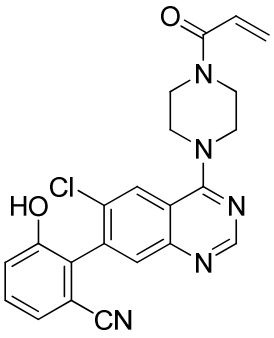
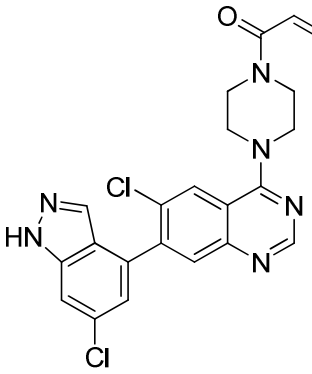
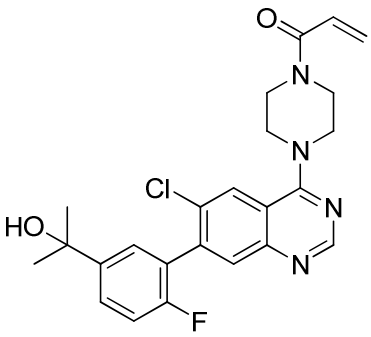
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
250		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	449.10
251		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	P	445.10
252		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	439.10

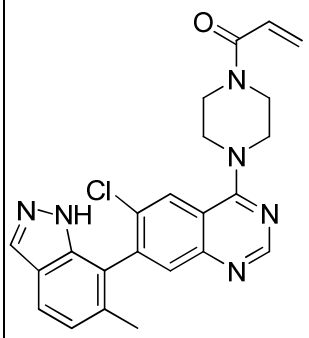
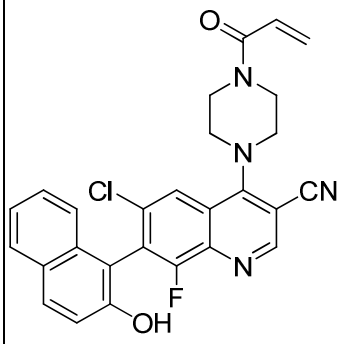
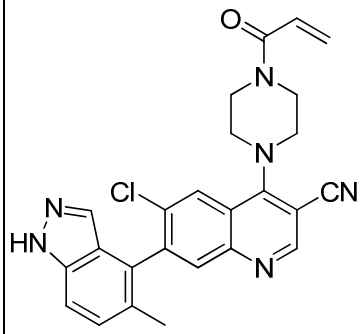
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
253		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	537.4
254		1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AD	508.3
255		1-(4-(6-cloro-7-(5,6-dimetilo-1H-indazol-7-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	465.1

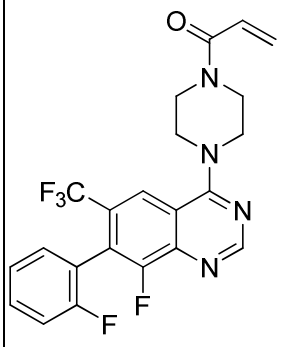
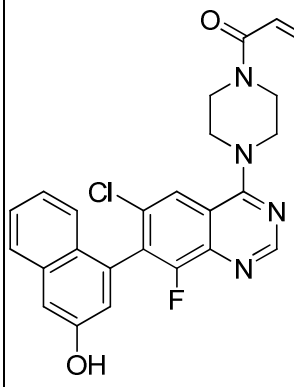
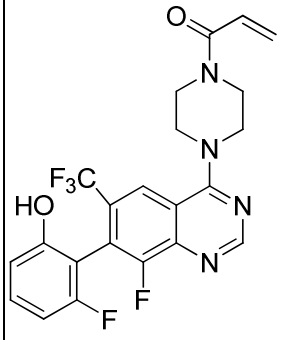
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
256		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	493.3
257		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	480.2
258		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	445.1

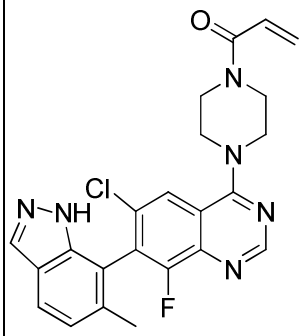
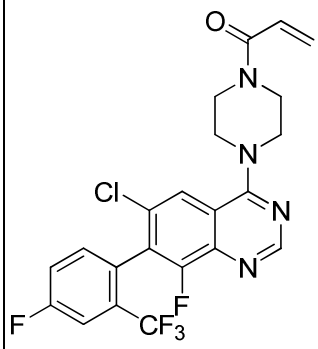
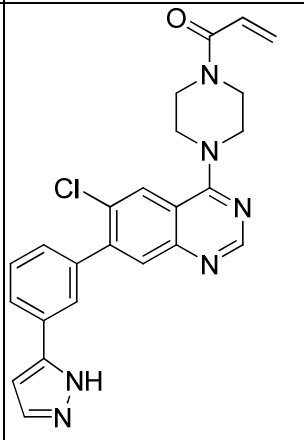
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
259		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(4-metilooxazol-2-il)acrilonitrilo	B	503.2
260		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	469.1
261		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-5-hidroxi-4,4-dimetilopent-2-enenitrilo	B	494.4

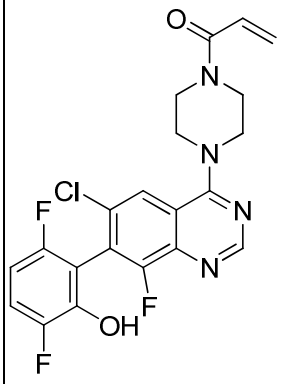
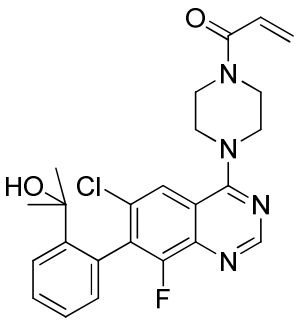
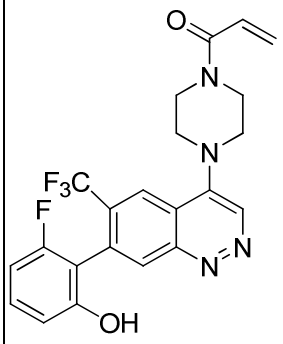
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
262		1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	494.3
263		(Z)-4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enenitrilo	B	440.1
264		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	454.1

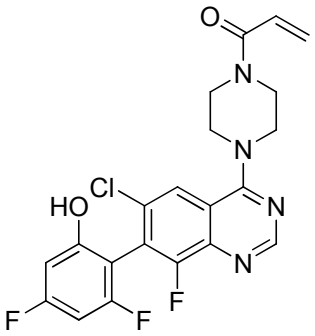
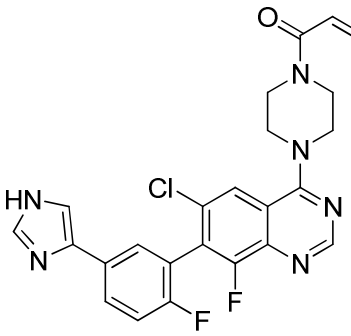
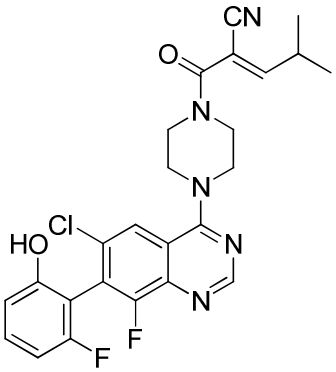
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
265		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-hidroxibenzo-nitrilo	AF	420.1
266		1-(4-(6-cloro-7-(6-cloro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	453.1
267		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	455.1

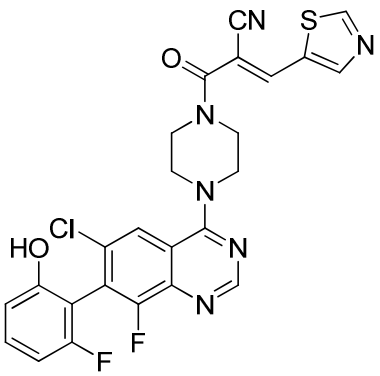
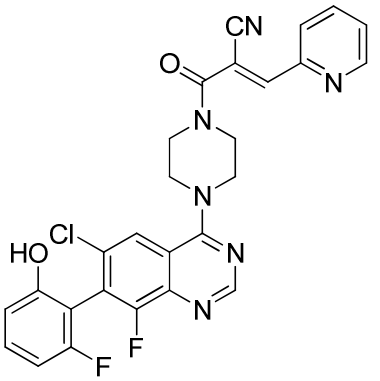
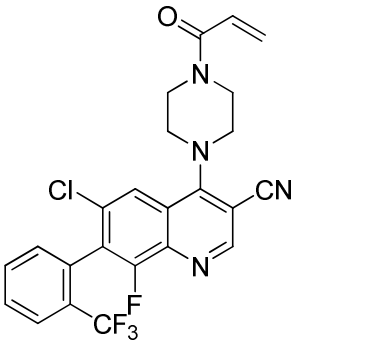
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
268		1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	433.2
269		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	487.1
270		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	457.1

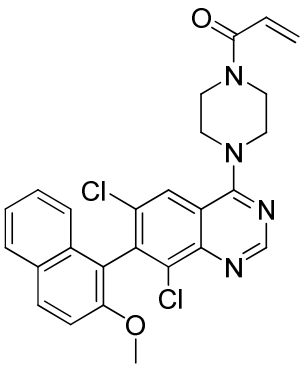
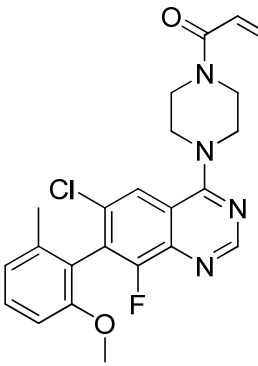
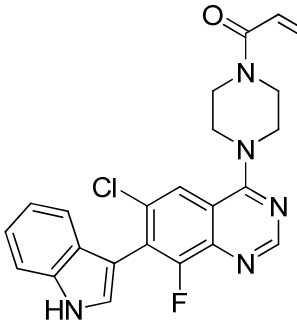
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
271		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	W	449.2
272		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	463.2
273		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	W	465.2

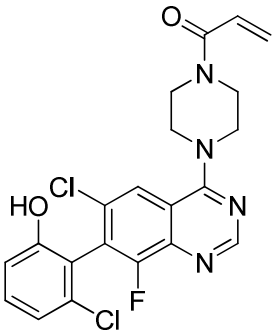
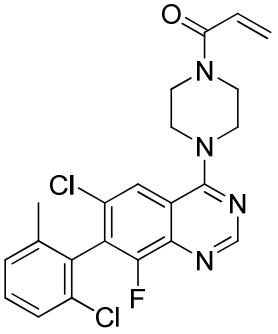
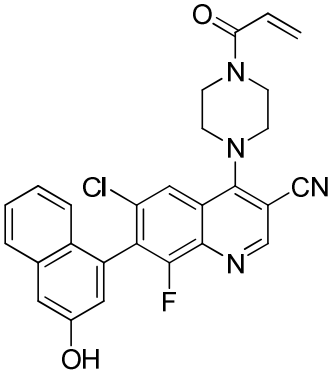
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
274		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	451.2
275		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	483.2
276		1-(4-(7-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	445.2

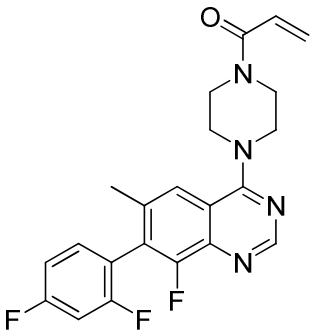
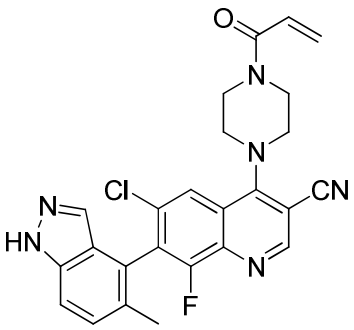
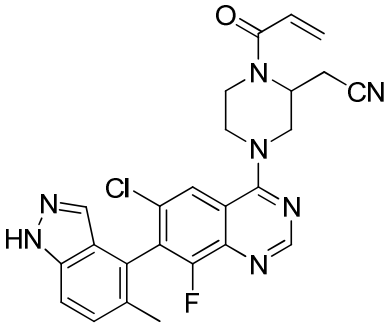
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
277		1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	449.1
278		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(2-hidroxipropan-2-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	455.2
279		1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	447.2

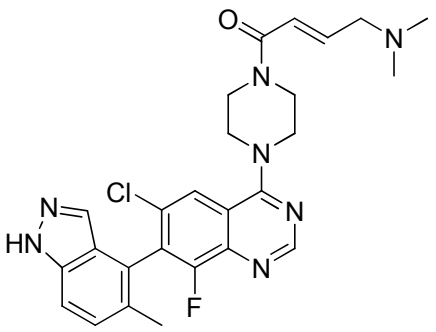
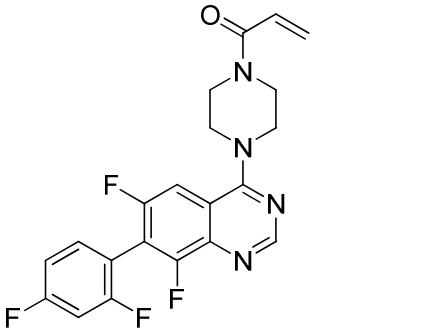
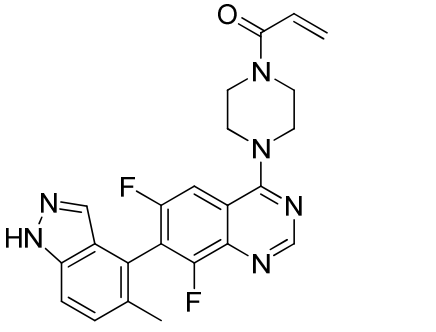
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
280		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	449.1
281		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	481.2
282		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilopent-2-enenitrilo	O	498.2

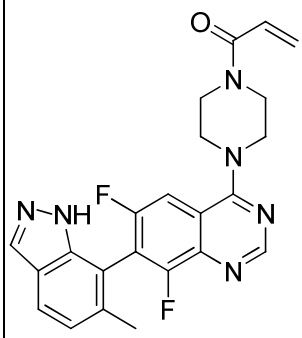
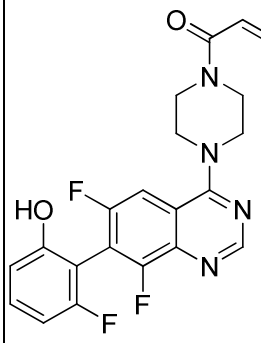
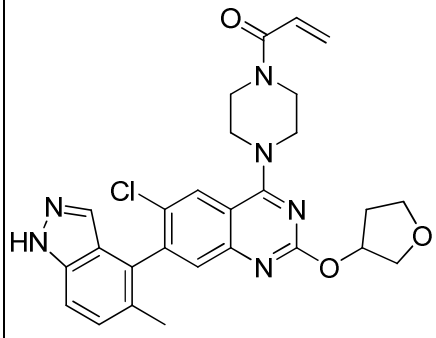
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
283		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo	O	539.2
284		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(piridin-2-il)acrilonitrilo	O	533.2
285		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinolin-3-carbonitrilo	P	489.2

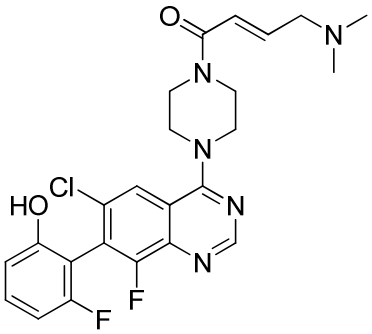
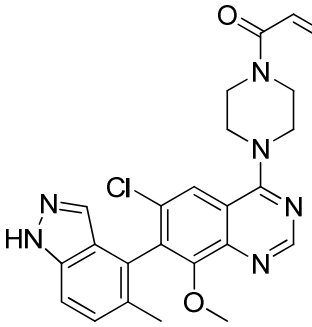
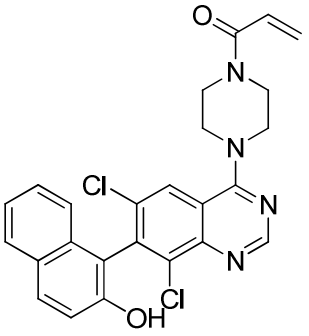
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
286		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	494.1
287		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-metoxi-6-metilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	441.2
288		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(1H-indol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	436.1

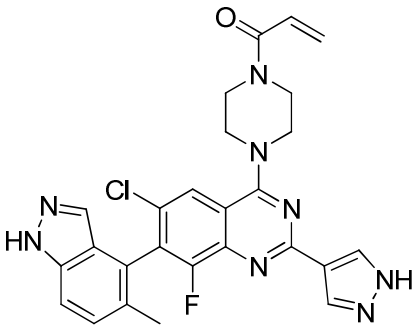
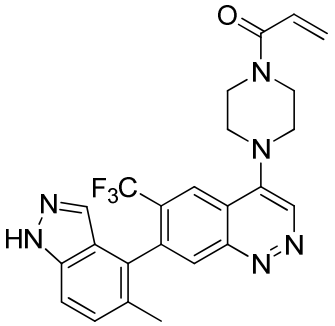
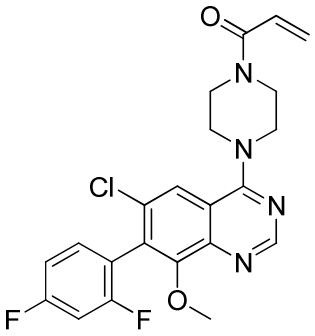
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
289		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	448.0
290		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	427.1
291		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	487.1

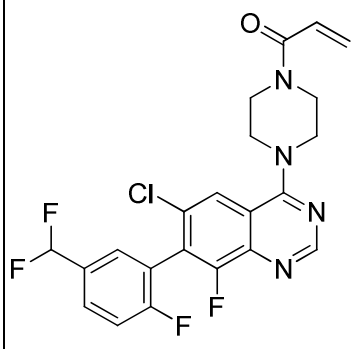
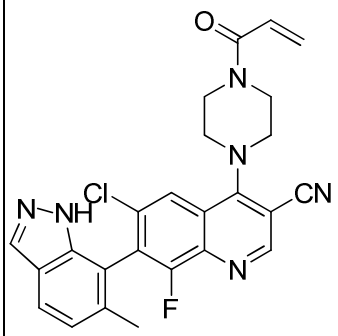
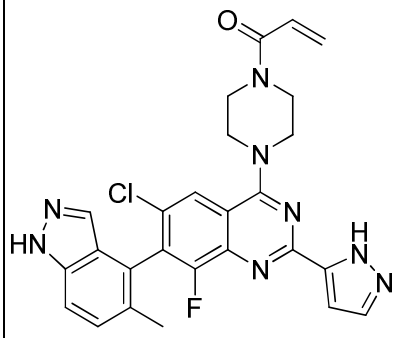
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
292		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AJ	413.2
293		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	475.2
294		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	O	490.2

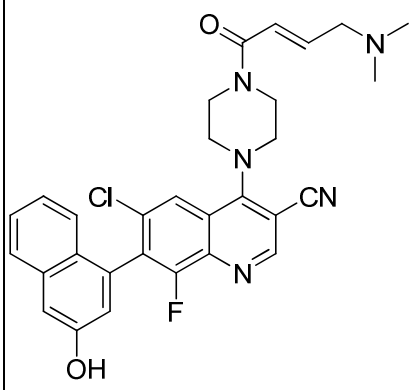
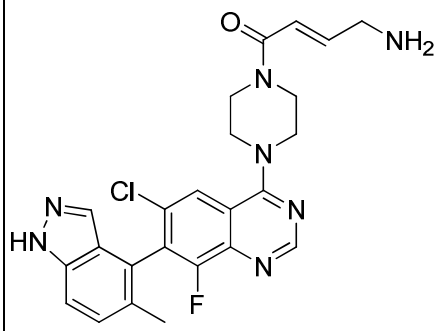
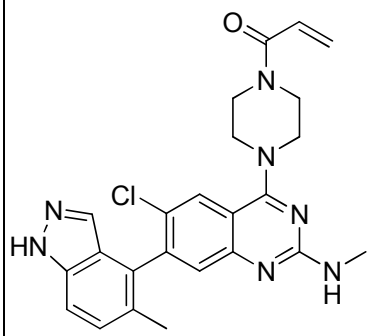
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
295		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	O	508.2
296		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	417.22
297		1-(4-(6,8-difluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	435.3

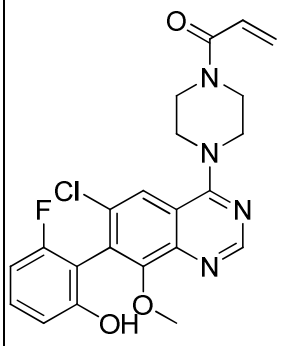
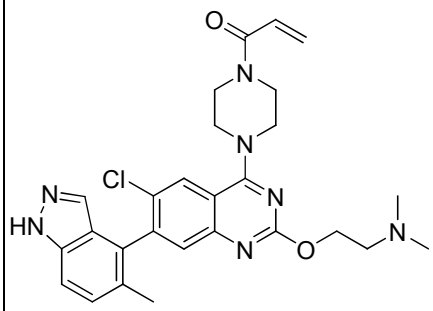
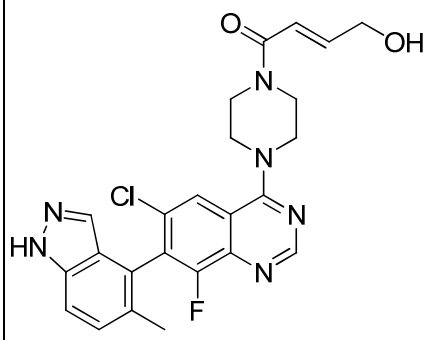
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
298		1-(4-(6,8-difluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	435.3
299		1-(4-(6,8-difluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	415.3
300		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	519.3

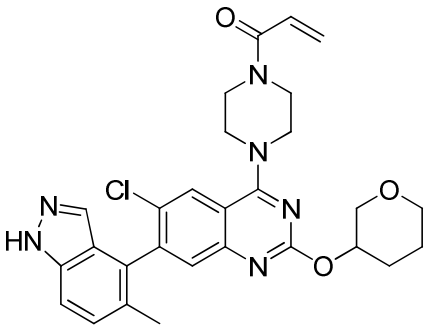
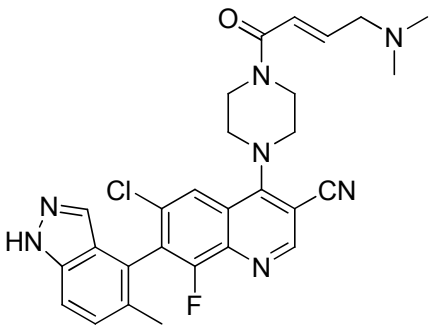
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
301		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	O	488.2
302		1-(4-(6-cloro-8-metoxi-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	463.3
303		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	479.1

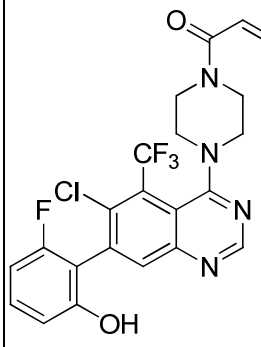
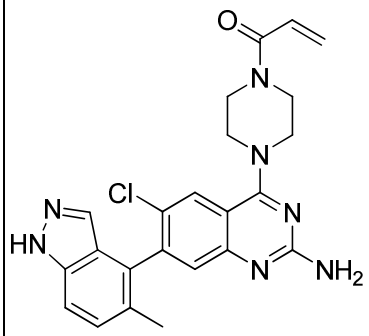
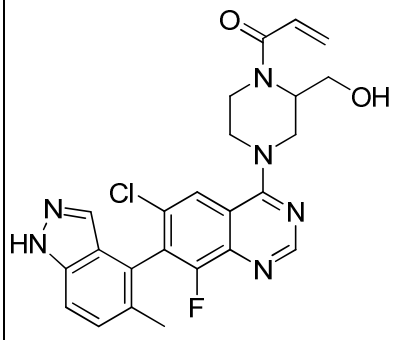
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
304		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AG	517.0
305		1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	467.2
306		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	445.2

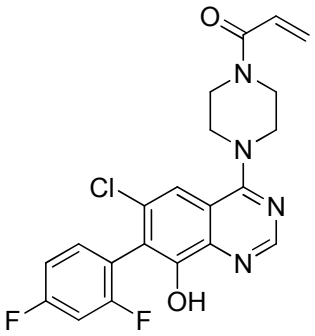
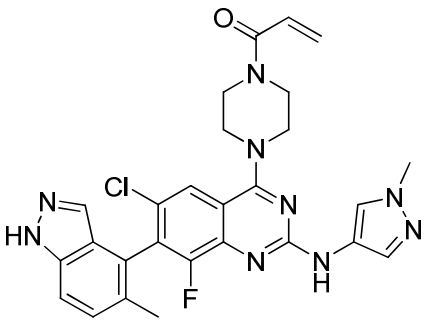
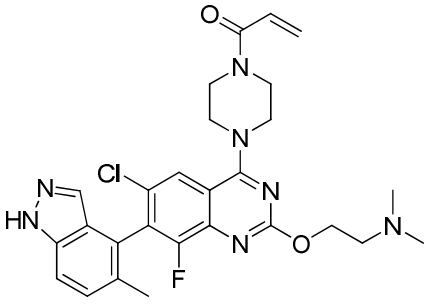
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
307		1-(4-(6-cloro-7-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	461.2
308		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	475.1
309		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AG	517.1

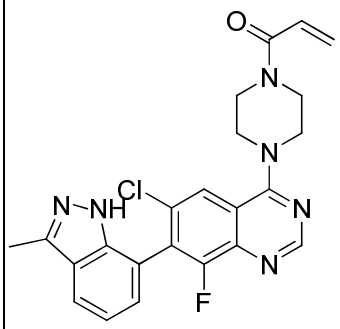
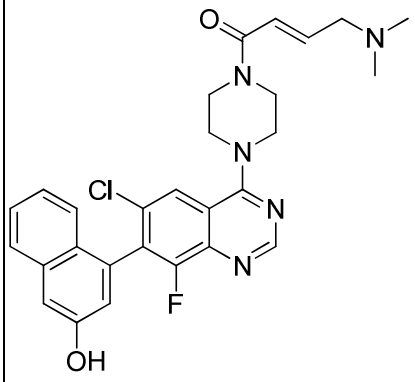
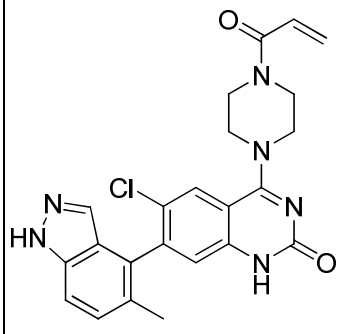
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
310		(E)-6-cloro-4-(4-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	544.2
311		(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	480.2
312		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	462.3

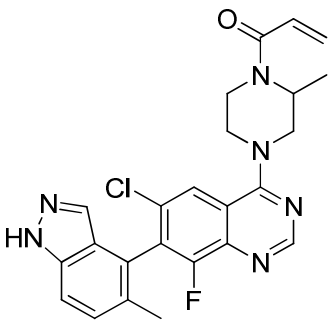
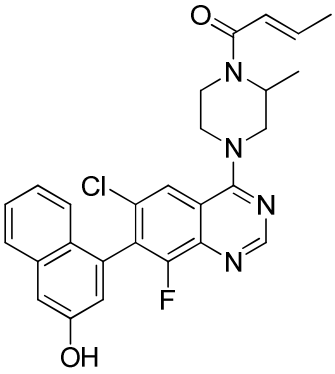
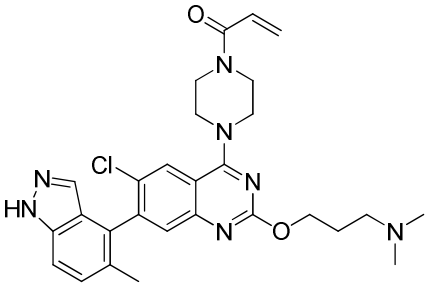
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
313		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	443.2
314		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	520.4
315		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona	O	481.3

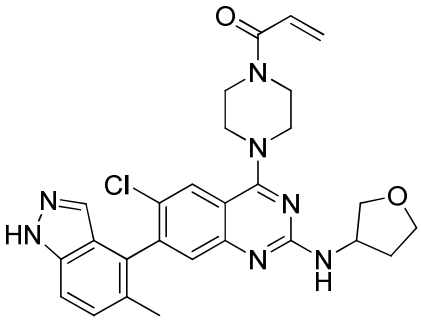
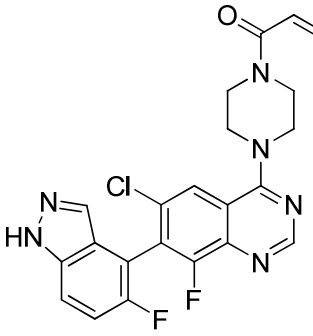
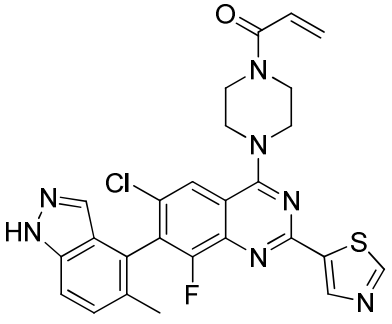
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
316		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	533.3
317		(E)-6-cloro-4-(4-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	532.3

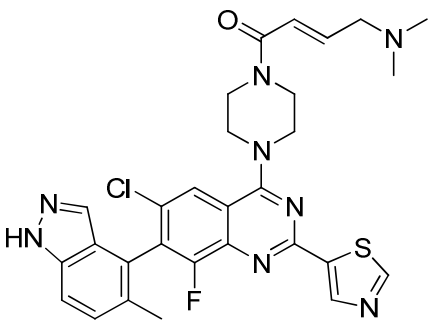
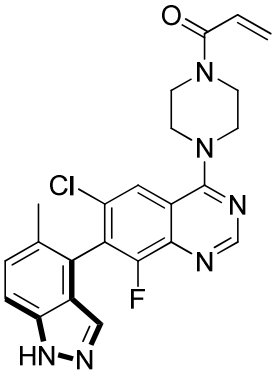
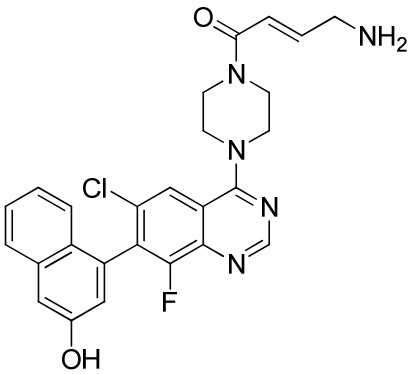
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
318		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AA	481.1
319		1-(4-(2-amino-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	448.2
320		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	481.2

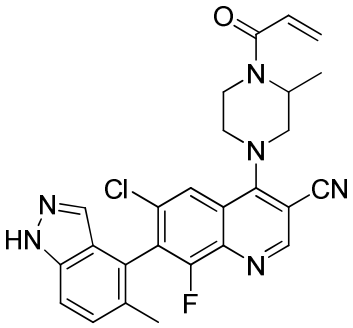
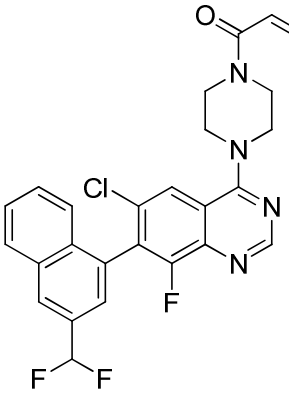
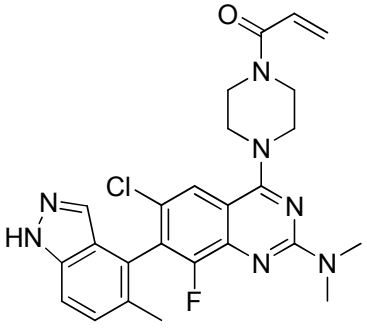
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
321		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	431.1
322		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	546.2
323		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	538.2

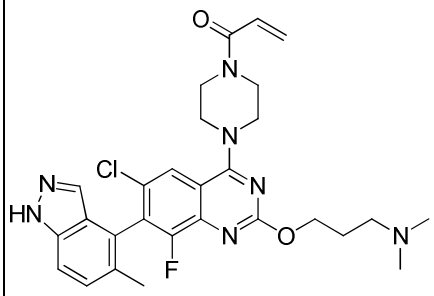
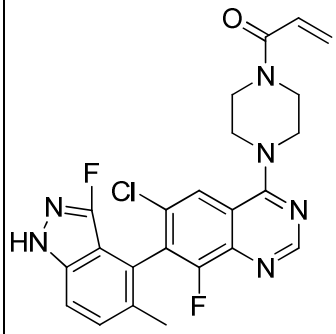
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
324		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	451.1
325		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	O	520.3
326		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona	AB	448.2

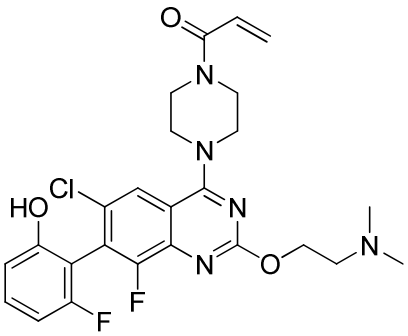
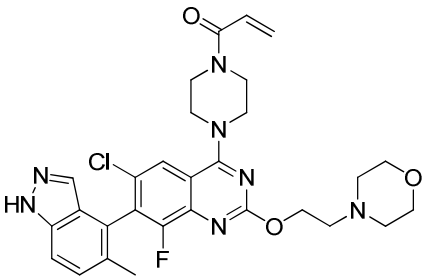
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
327		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	465.2
328		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	477.2
329		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	534.3

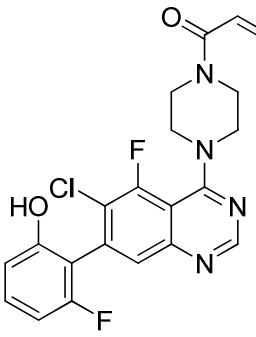
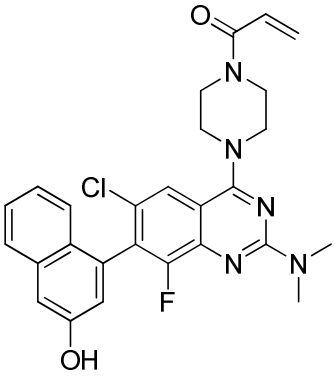
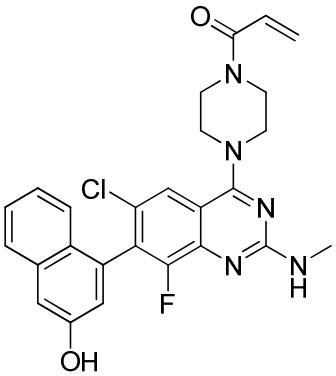
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
330		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	518.3
331		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	455.1
332		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AG	534.1

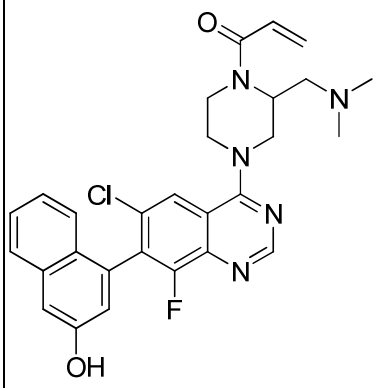
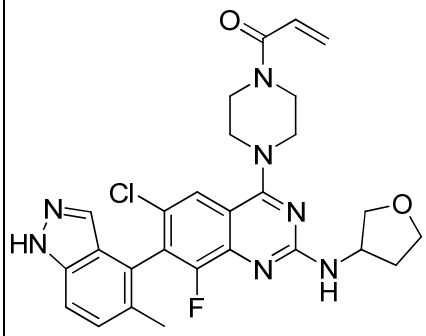
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
333		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	AG	591.1
334		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	451.2
335		(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	492.2

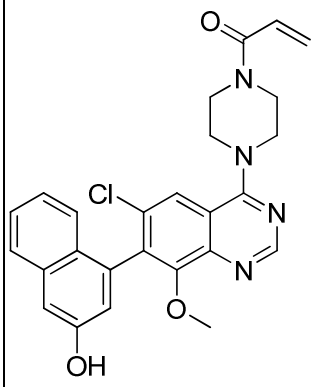
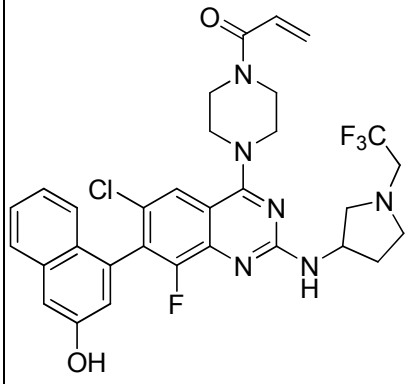
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
336		4-(4-acriloil-3-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	489.2
337		1-(4-(6-cloro-7-(3-(difluorometil)naftalen-1-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	497.2
338		1-(4-(6-cloro-2-(dimetilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	494.4

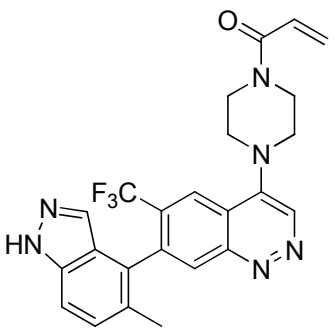
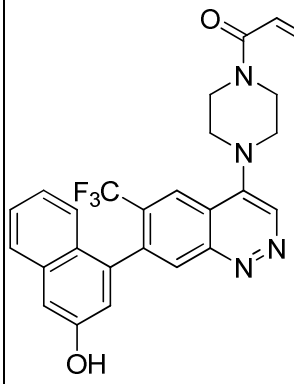
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
339		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	552.2
340		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AH	469.1

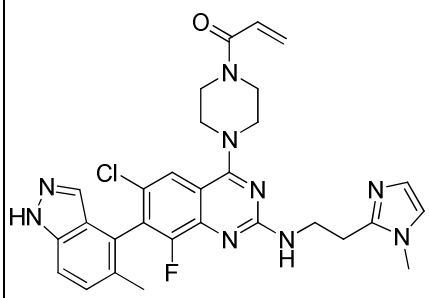
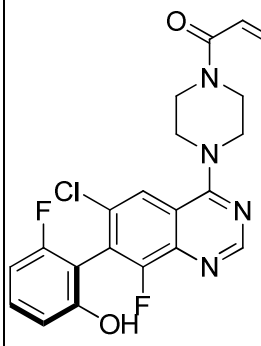
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
341		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	518.2
342		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	580.2

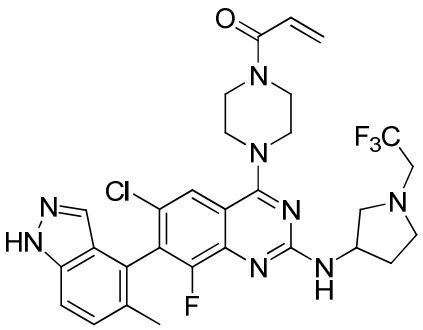
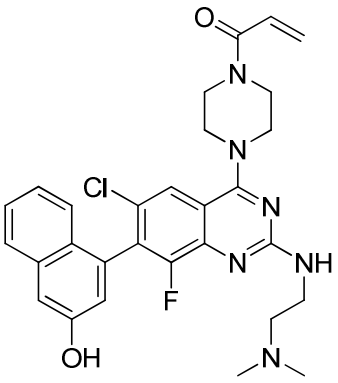
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
343		1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AD	431.2
344		1-(4-(6-cloro-2-(dimetilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	506.3
345		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(metilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	492.2

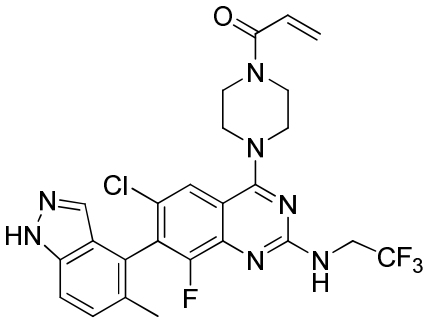
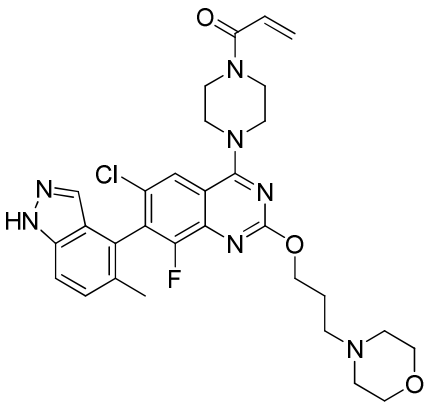
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
346		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	520.2
347		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	536.3

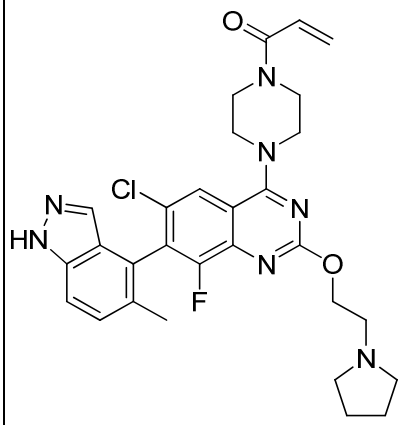
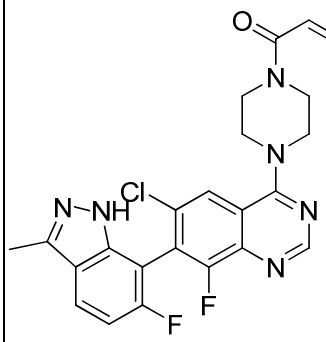
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
348		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	475.3
349		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	629.3

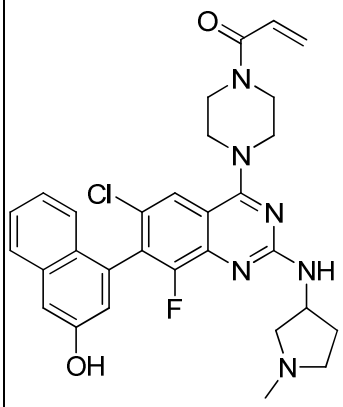
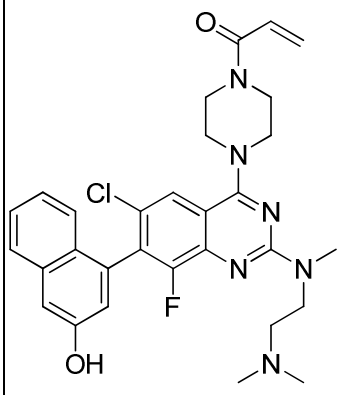
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
350		1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	467.3
351		1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	479.2

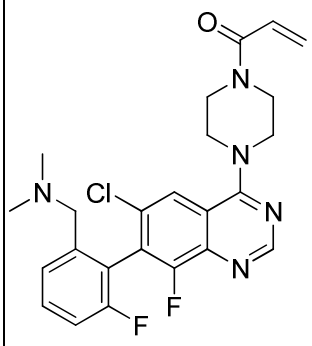
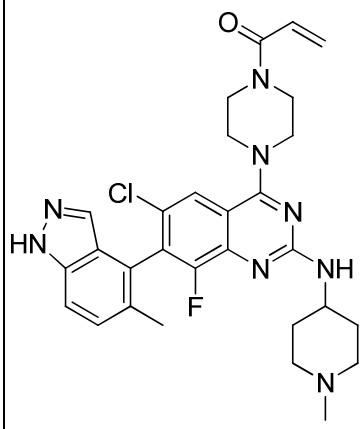
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
352		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	575.2
353		(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	431.2

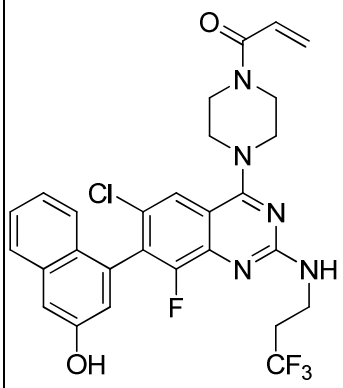
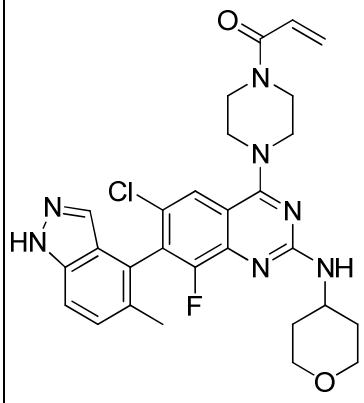
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
354		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	617.3
355		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	549.3

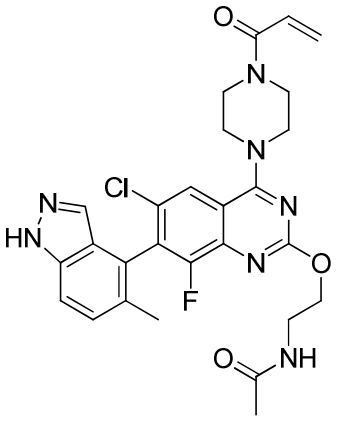
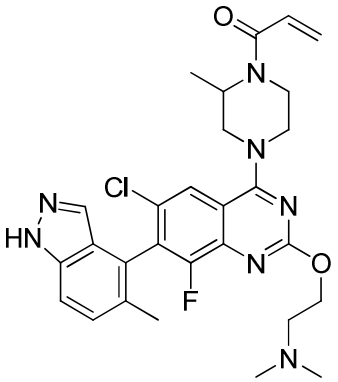
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
356		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil-amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	548.3
357		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	594.2

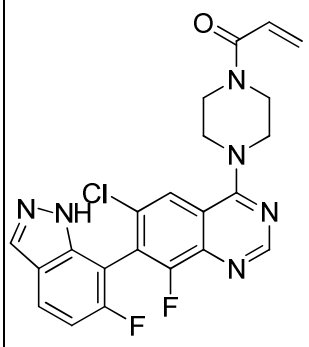
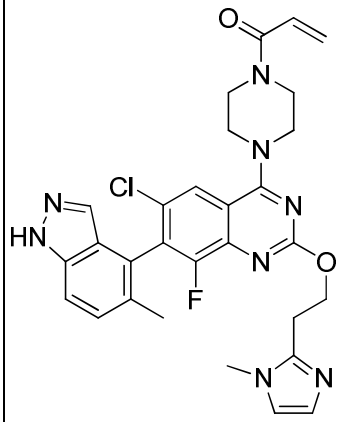
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
358		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	564.2
359		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	469.1

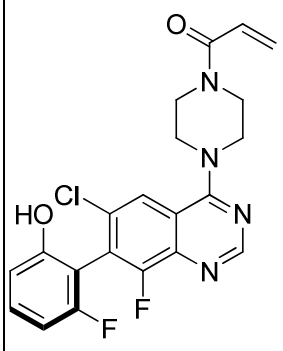
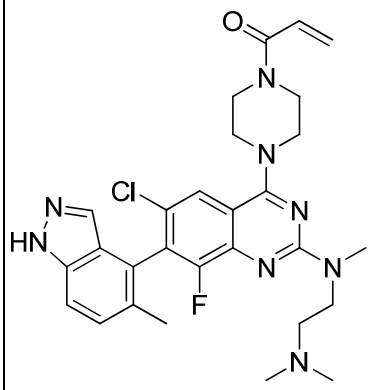
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
360		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-metilopirrolidin-3-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	561.4
361		1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino) etil)(metil) amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	563.4

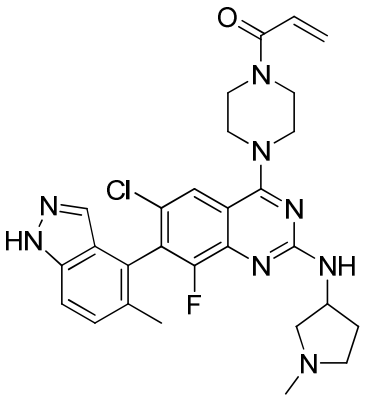
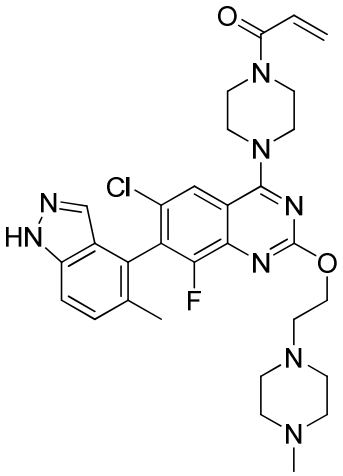
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
362		1-(4-(6-cloro-7-(2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	472.3
363		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	563.4

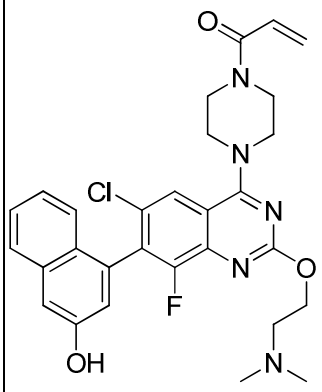
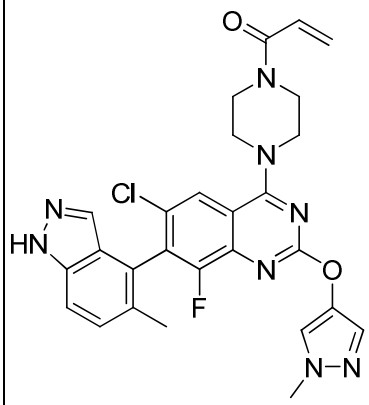
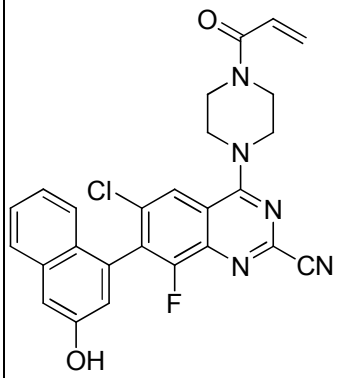
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
364		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	560.30
365		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	550.30

No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
366		N-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)etil) acetamida	AC	552.35
367		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino) etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	552.30

No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
368		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	455.1
369		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	575.2

No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
370		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	431.2
371		1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino) etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	551.35

No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
372		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	549.30
373		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	593.30

No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
374		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	550.25
375		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	547.25
376		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo	AI	488.15

* $[M+Na]^+$

+ $[M-H]^-$

[M]

Los compuestos de la Tabla 1 fueron preparados cada uno y analizados mediante espectrometría de masas y/o RMN-^{1}H. Los datos de espectrometría de masa experimentales se incluyen en la Tabla 1 anterior. Más adelante se describen procedimientos sintéticos ejemplo en más detalle y en los Ejemplos. Los métodos generales mediante los cuales se pueden preparar los compuestos se proporcionan más adelante y se indican en la Tabla 1 anterior.

Queda entendido que en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las formulas representadas se permiten únicamente si las contribuciones conducen a compuestos estables.

Cabe apreciar también entre las personas capacitadas en la tecnología que en los procesos de preparación de los compuestos descritos en el presente documento puede ser necesario proteger los grupos funcionales de compuestos intermedios a través de grupos protectores adecuados. Los grupos funcionales incluyen no taxativamente, hidroxi, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para incluye trialquilosililo o diarilalquilosililo (por

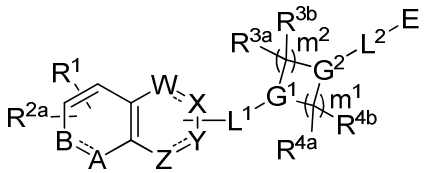
ejemplo, *t*-butilodimetilosililo, *t*-butilodifenilosililo o trimetilosililo), tetrahidropiranilo, bencilo y otros semejantes. Grupos protectores adecuados de amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y otros semejantes. Grupos protectores adecuados de mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y otros semejantes. Grupos protectores adecuados de ácido carboxílico incluyen ésteres alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se agregan o retirar opcionalmente de acuerdo con técnicas convencionales, las cuales son conocidas por la persona capacitada en la tecnología y según se describe en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe detalladamente en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Como podrá apreciar la persona capacitada en la tecnología, el grupo protector puede ser también una resina de polímero como por ejemplo una resina Wang, una resina Rink o una resina 2-clorotritil-cloruro.

La persona capacitada en la tecnología podrá apreciar también, si bien los derivados de compuestos protegidos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden ser administrados a un

mamífero y en lo sucesivo se metabolizan en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son activos farmacológicamente. Los derivados pueden, en consecuencia, ser descritos como “profármacos”. Todos los profármacos de compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales aceptables farmacéuticamente mediante un tratamiento con el ácido o base inorgánica u orgánica apropiada mediante métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. Las sales de los compuestos de la invención se pueden convertir en su forma de ácido o base libre a través de técnicas convencionales.

Los esquemas de reacción generales siguientes ilustran métodos ejemplo de fabricar compuestos de los compuestos de la estructura (I):

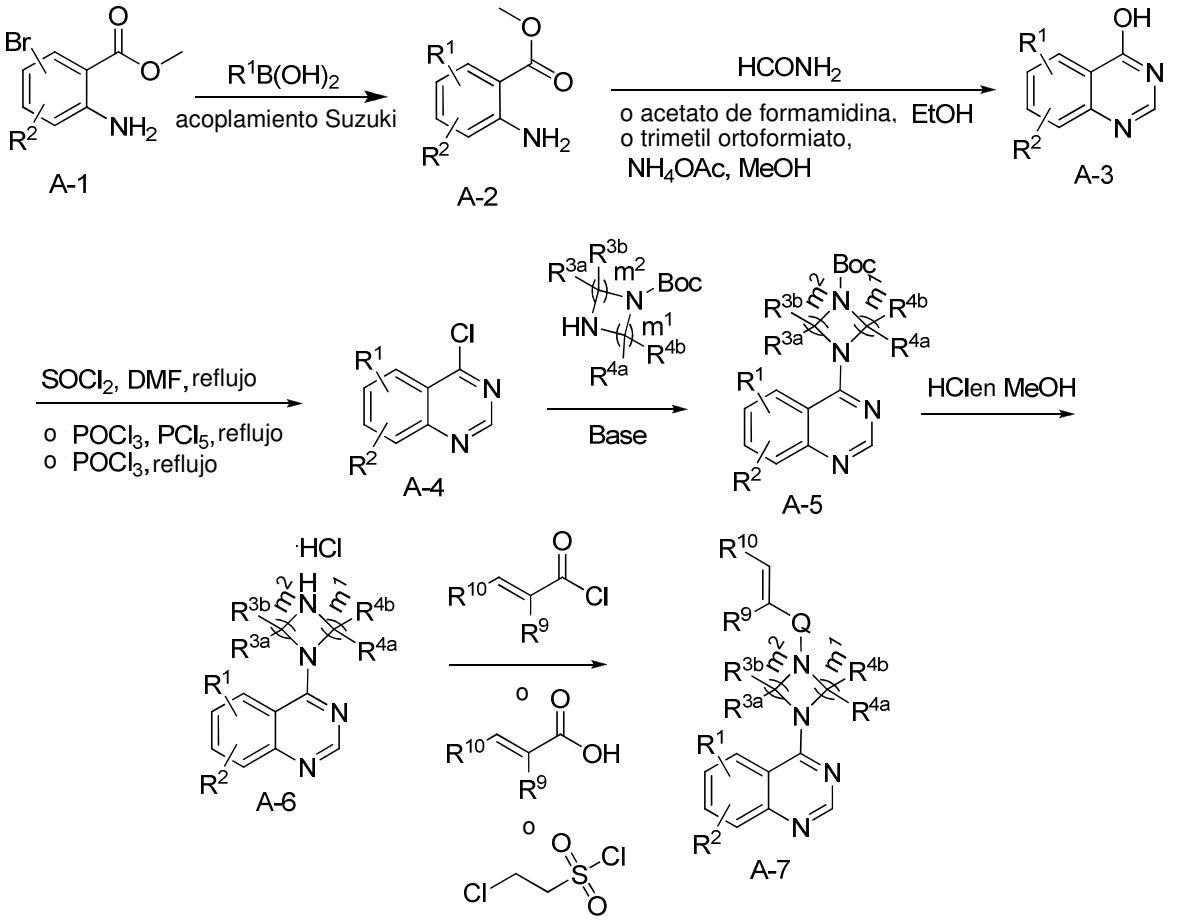


(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^1, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X, Y, Z y E

corresponden a la definición proporcionada anteriormente. Para facilitar la ilustración, muchos de los esquemas que siguen ilustran una porción "R^2". La porción R2 pretende incluir cualquiera de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c}. Queda entendido que la persona capacitada en la tecnología puede ser capaz de preparar estos compuestos mediante métodos semejantes o combinando otros métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. Queda entendido también que la persona capacitada en la tecnología podría preparar, de forma semejante a la descrita más adelante, otros compuestos de la estructura (I) no ilustrados específicamente más adelante, usando las materias primas apropiadas y modificando los parámetros de la síntesis según se requiera. En general, las materias primas se obtienen de Fuentes como por ejemplo Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o se sintetizan de conformidad con Fuentes conocidas par alas personas capacitadas en la tecnología (véase, por ejemplo, Advanced Organic Química: Reactions, Mechanisms, and Estructura, 5ta edition (Wiley, Diciembre 2000)) o se prepara según se describe en esta invención.

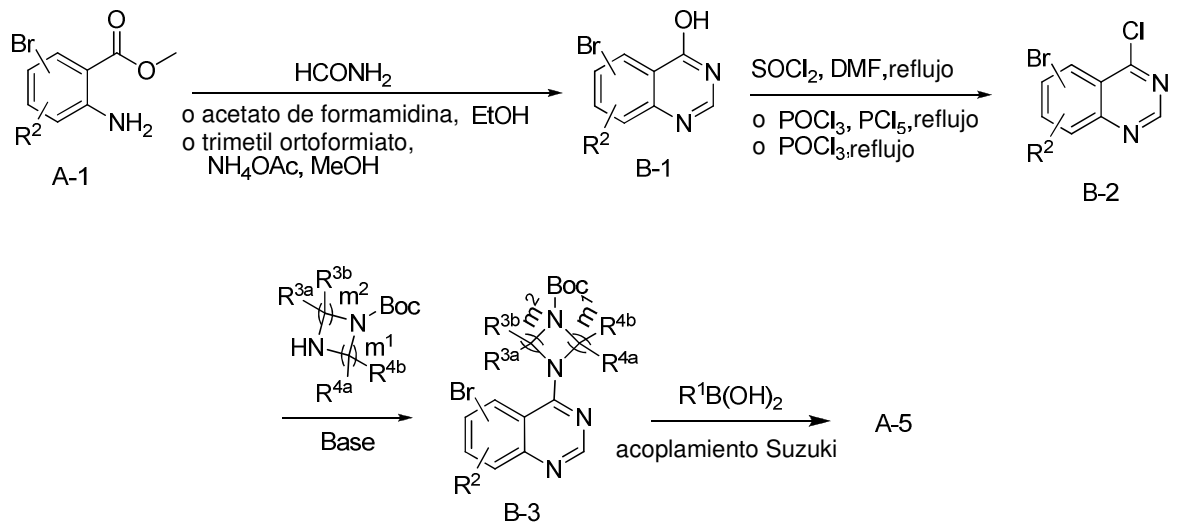
Esquema de reacción general 1



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto A-7) se pueden preparar de conformidad con el Esquema de Reacción General 1 ("Método A"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 1, los compuestos de la estructura A-1 pueden adquirirse a través de proveedores comerciales o prepararse de conformidad con métodos conocidos para la persona

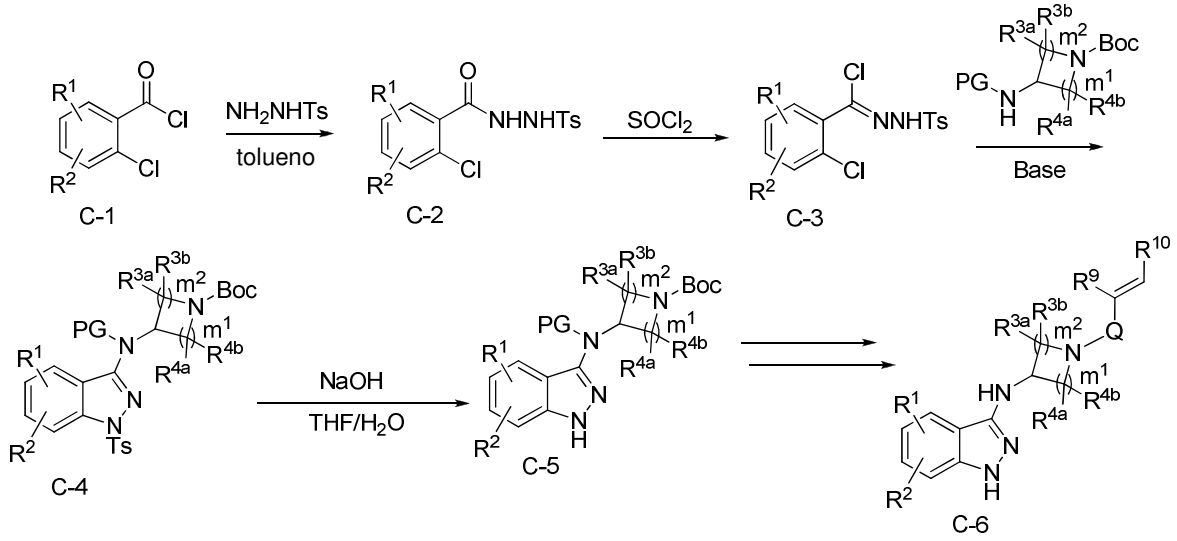
capacitada en la tecnología. La reacción de A-1 en condiciones Suzuki produce A-2. La reacción de compuestos de la estructura A-2 con formamida u otros reactivos adecuados, como por ejemplo acetato de formamidina u ortoformiato de trimetilo, produce quinazolinas de la estructura A-3. A-3 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo,* $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir cloroquinazolina A-4. La reacción de A-4 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce A-5. Los grupos protectores apropiados incluyen butiloxicarbonil (BOC) según se representa en el Esquema de Reacción General 1, así como en otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La desprotección de A-5 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce A-7.

Esquema de Reacción General 2



De manera alternativa, se pueden preparar modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto A-7) de conformidad con el Esquema de Reacción General 2 ("Método B"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Los compuestos de la estructura A-1 se preparan o adquieren según se describe anteriormente. El tratamiento de A-1 con formamida u otros reactivos adecuados, como por ejemplo acetato de formamidina u ortoformiato de trimetilo, produce quinazolinas de la estructura B-1. B-1 puede ser clorado posteriormente para producir B-2 y se hace reaccionar con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas para producir B-3 según se describe anteriormente en el Método A. Con acoplamiento de Suzuki se produce posteriormente A-5 el cual puede convertirse en A-7 según se describe en el Método A anterior.

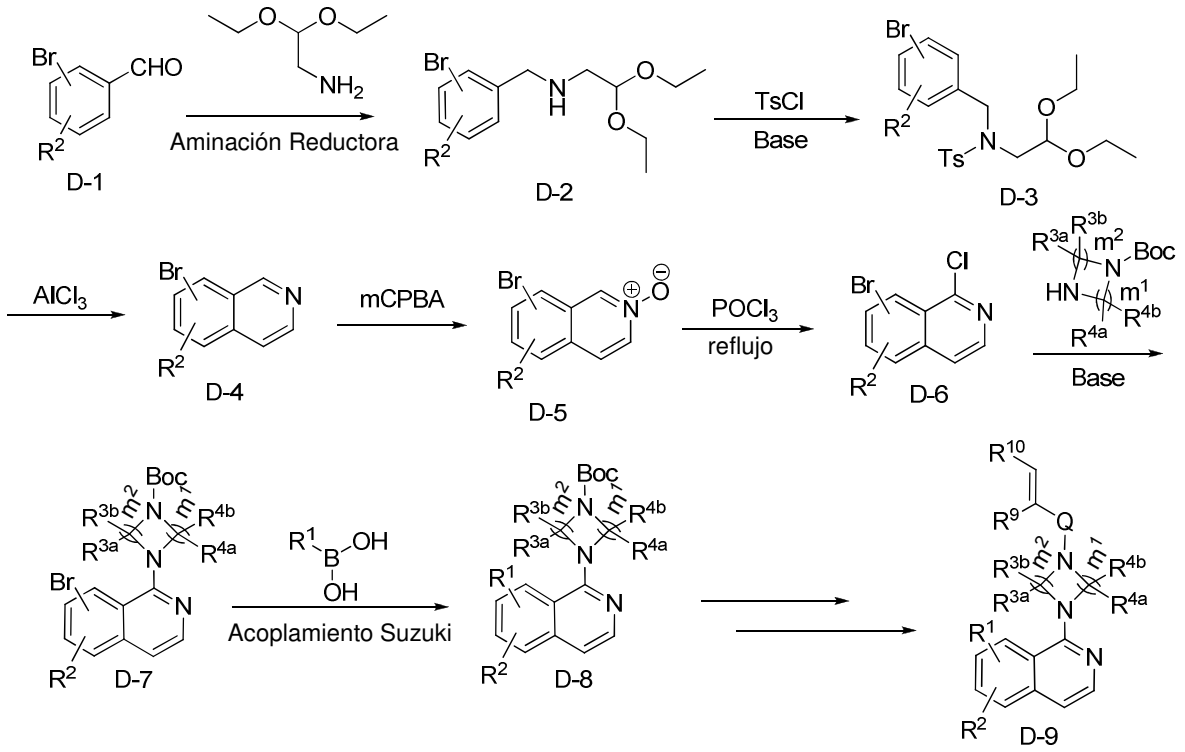
Esquema de Reacción General 3



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto C-6) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 3 ("Método C"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 3, compuestos de la estructura C-1, el cual puede ser adquirido a través de proveedores comerciales o preparado de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos, se hacen reaccionar con tosil hidracina para producir C-2. La cloración de C-2 con un reactivo o con varios reactivos apropiados, como por ejemplo cloruro de tionilo, produce posteriormente C-3 el cual puede hacerse reaccionar en condiciones básicas con un heterociclo protegido apropiadamente (PG = grupo protector o alquiloC_1-C_6) para producir indazol C-4. El grupo tosilo es retirado de C-4

mediante tratamiento con hidróxido de sodio en THF/H_2O para producir C-5. La retirada del grupo protector de nitrógeno y acilación o tioacilación según se describe en el Método A produce posteriormente el compuesto deseado C-6.

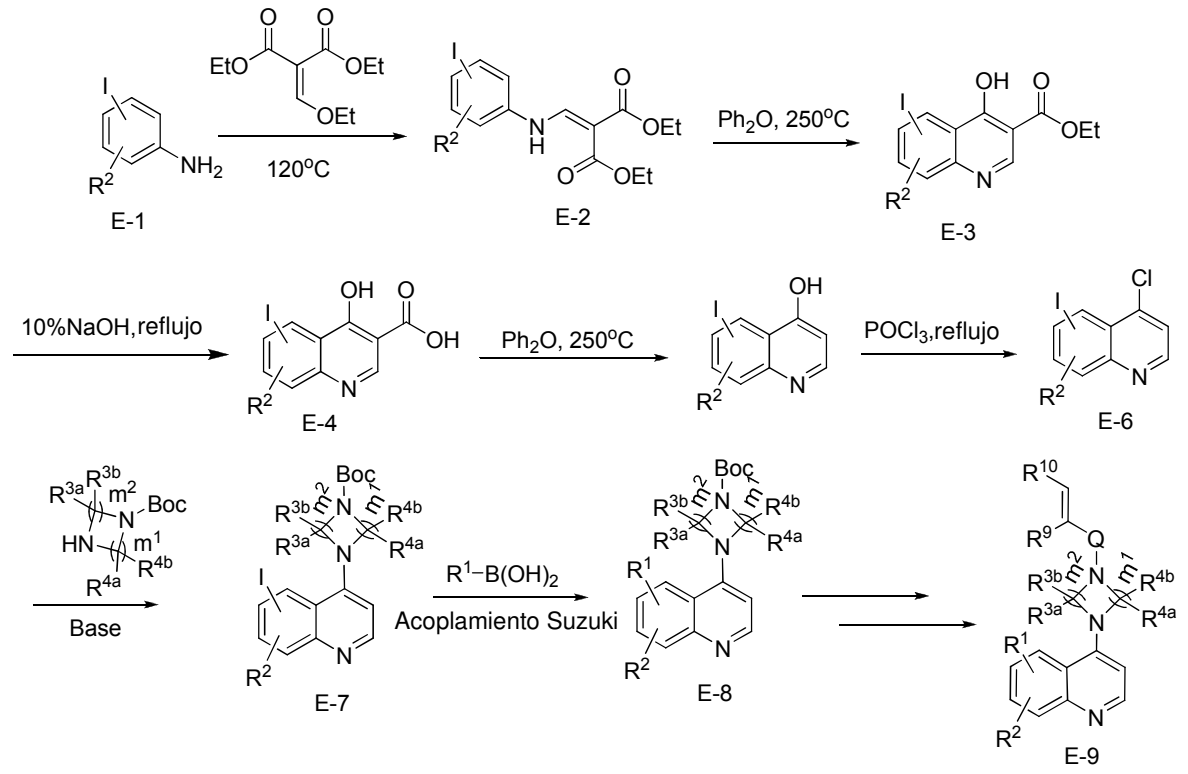
Esquema de Reacción General 4



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto D-9) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 4 ("Método D"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 4, el benzaldehído D-1 es tratado en condiciones de aminación reductora para producir D-2. La

formación de la amina protegida por tosilo (D-3) seguido de tratamiento con un ácido Lewis apropiado (*por ejemplo*, $AlCl_3$) produce isoquinolina D-4. La oxidación de D-4 con ácido meta-cloroperbenzoico (*m*CPBA) produce D-5 el cual puede ser clorado mediante tratamiento con un reactivo apropiado, como por ejemplo $POCl_3$. Seguidamente se trata el cloruro D-6 de manera análoga a la descrita en el Método B para producir D-9.

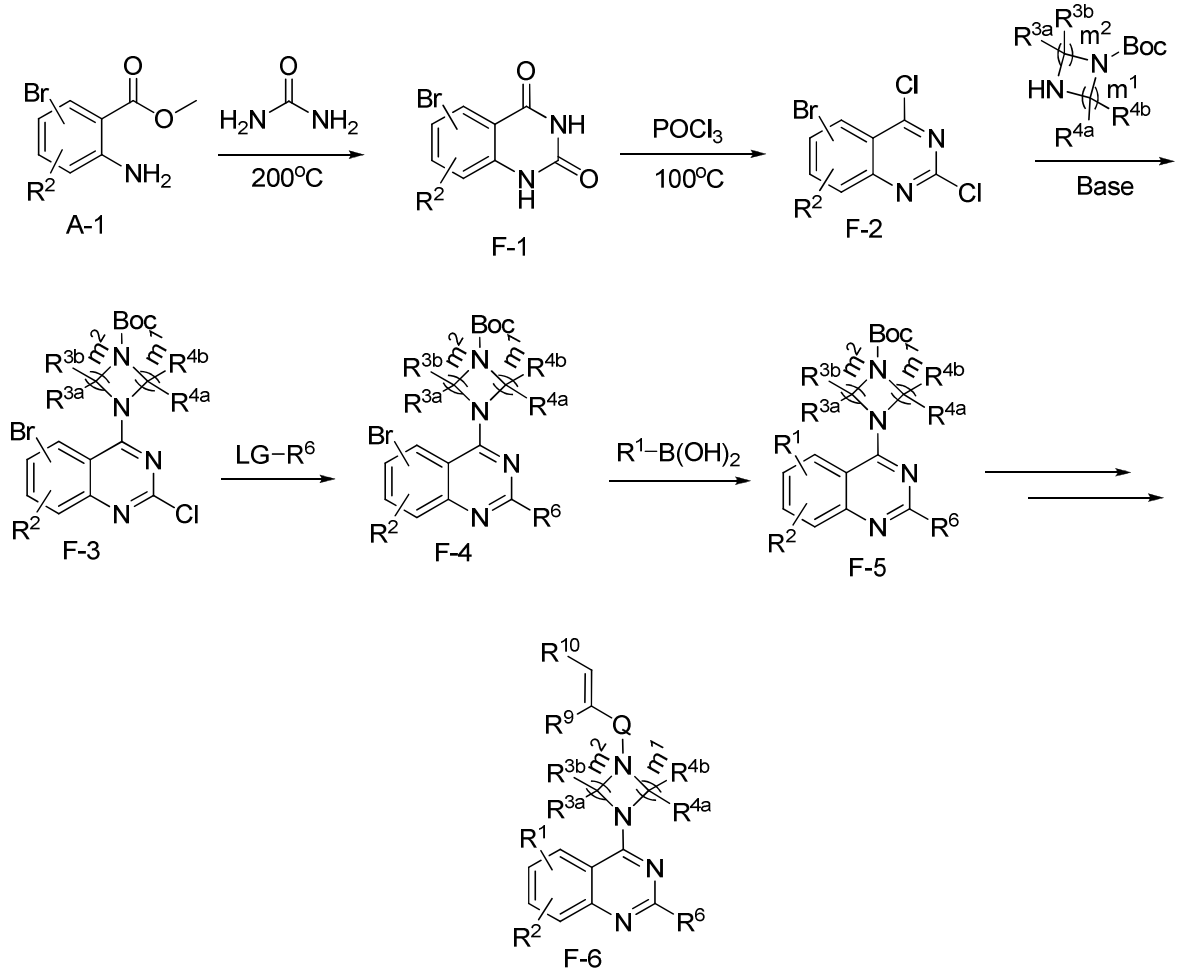
Esquema de Reacción General 5



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto E-9) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción

General 5 (“Método E”), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 5, la anilina E-1, la cual puede ser adquirida a través de proveedores comerciales o preparada a través de procedimientos ampliamente conocidos, se puede hacer reaccionar con dietil 2-(etoximetilen)malonato para producir E-2. Posteriormente se puede hacer la ciclización de E-2 mediante calentamiento en un solvente apropiado de alto punto de ebullición (*por ejemplo,* Ph_2O) para producir quinolona E-3. La Saponificación de E-3 seguida de decarboxilación produce E-4 y E-5, respectivamente. E-5 es tratado posteriormente de manera análoga a la descrita en el Método B para producir E-9.

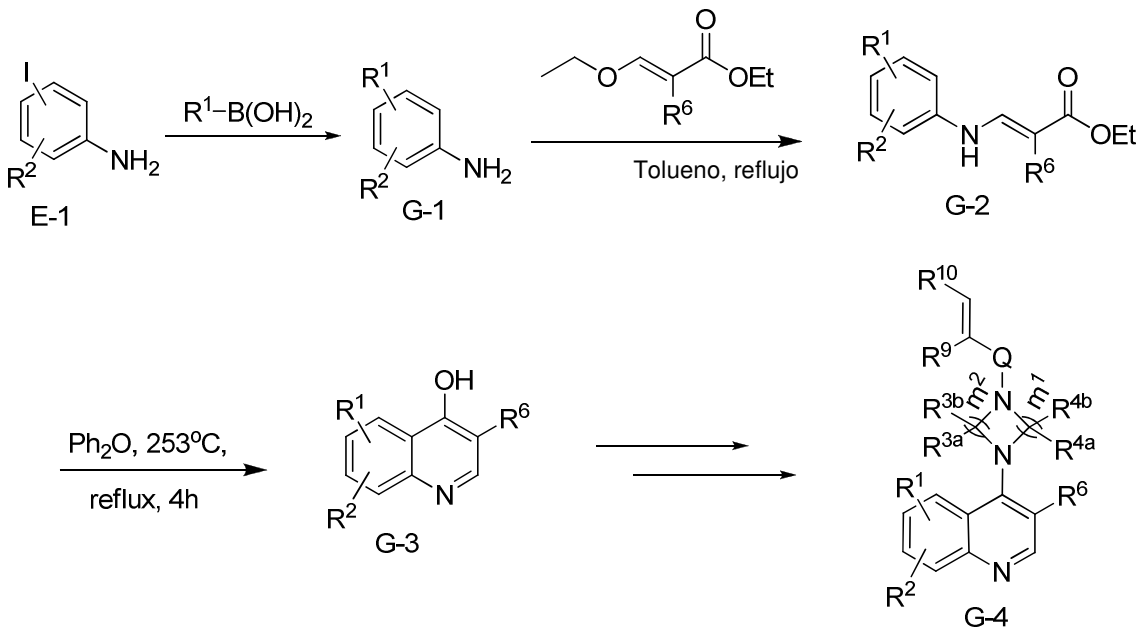
Esquema de Reacción General 6



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto F-6) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 6 ("Método F"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 6, A-1 es ciclizado para obtener quinazolinadiona F-1 mediante tratamiento con urea. La cloración de F-1 mediante tratamiento con $POCl_3$ seguido de reacción con un heterociclo protegido

produce F-2 y F-3, respectivamente. El sustituyente R^6 es instalado por S_NAr con la reacción de G-3 con LG-R6, en donde LG es un grupo saliente apropiado. Por ejemplo, donde R^6 es ciano o alcoxi, LG es sodio u otra acción apropiada. Los procedimientos generales descritos anteriormente con respecto al Método B pueden ser utilizados posteriormente para producir F-6.

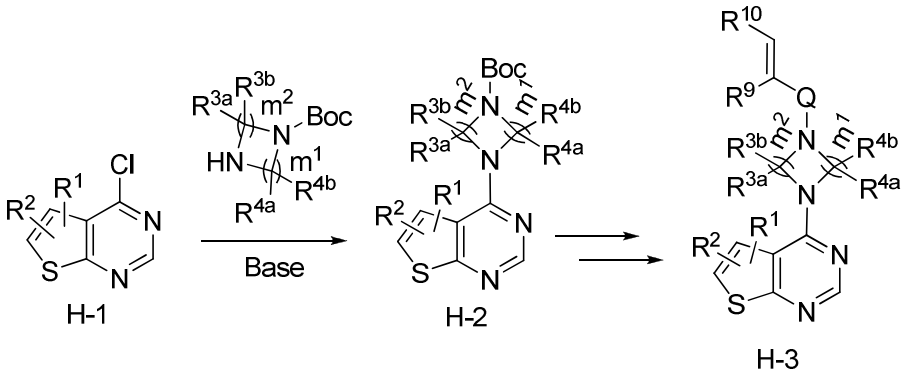
Esquema de Reacción General 7



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto G-4) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 7 ("Método G"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 7, la anilina E-1 es tratada en condiciones Suzuki para

instalar el sustituyente R-1. Seguidamente se calienta G-1 en tolueno con un éster insaturado apropiadamente sustituido para producir G-2. La ciclización de G-2 en hidroxiquinolina G-3 se logra mediante el calentamiento en un solvente de alto punto de ebullición (*por ejemplo,* Ph_2O) para una cantidad apropiada de tiempo. Siguiendo los procedimientos generales descritos en el Método A se produce posteriormente G-4.

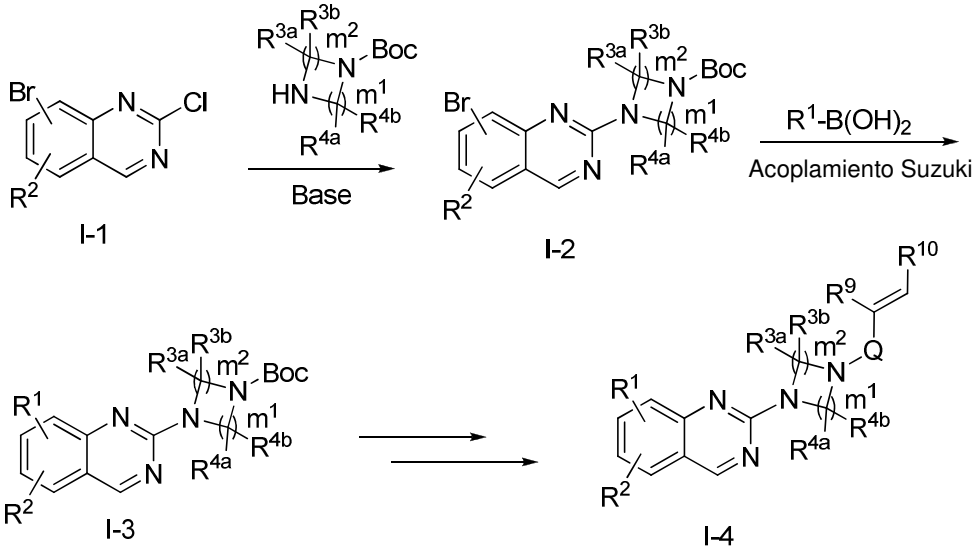
Esquema de Reacción General 8



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto H-3) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 8 ("Método H"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 8, la tienopirimidina H-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. H-1 es tratado con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas para producir H-2. La desprotección seguida de acilación o tioacilación de

conformidad con los procedimientos descritos anteriormente produce posteriormente H-3.

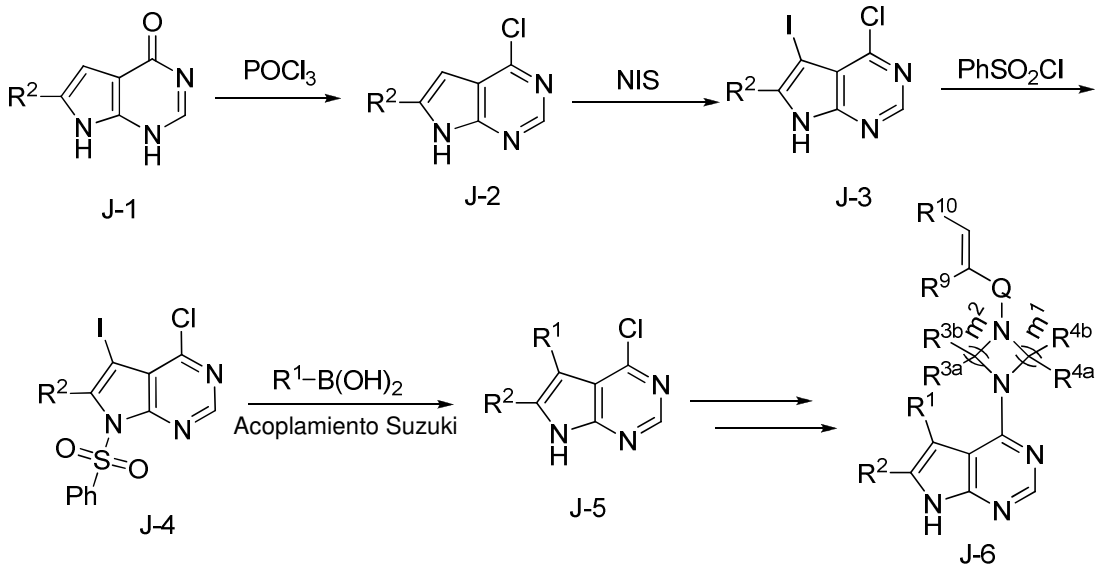
Esquema de Reacción General 9



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto I-4) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 9 ("Método I"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 9, la quinazolina I-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. I-1 es tratada con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas para producir I-2. La reacción Suzuki de I-2 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a I-3. Seguidamente I-3 es desprotegido y acilado (o tioacilado) de conformidad con los

procedimientos descritos anteriormente para producir I-4.

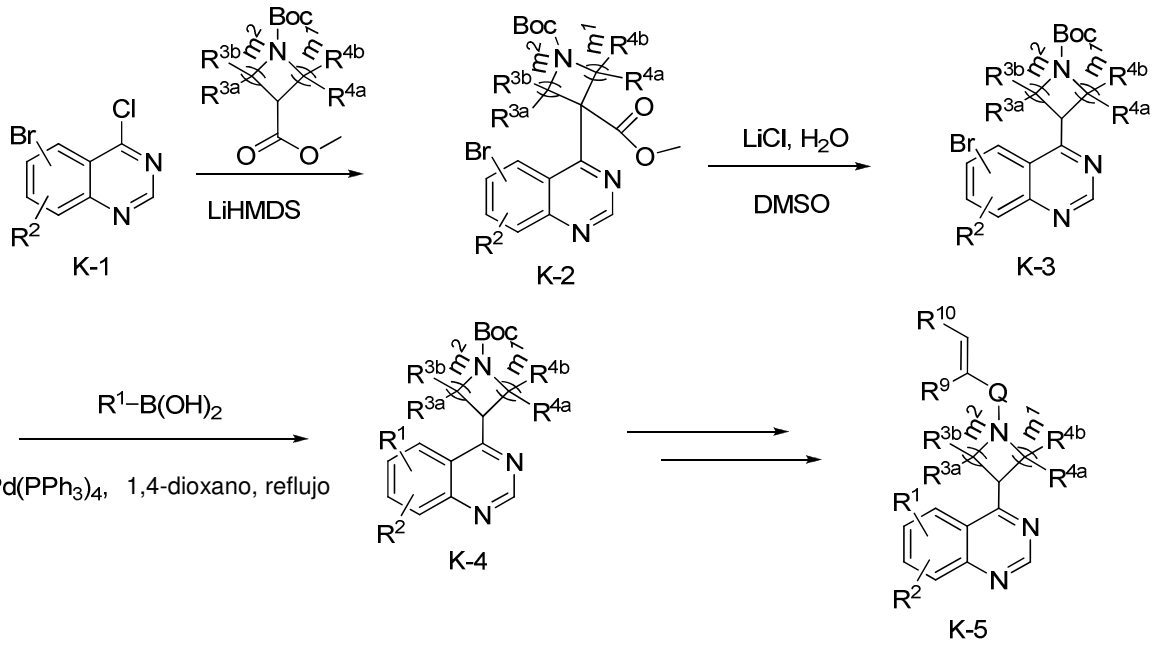
Esquema de Reacción General 10



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto J-6) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 10 ("Método J"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 10, la pirrolopirimidinona J-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. J-1 es clorado con un reactivo apropiado (por ejemplo, POCl3) para producir J-2 el cual es posteriormente yodurado con un reactivo apropiado, como por ejemplo N-yodosuccinimida (NIS) para producir J-3. La protección de J-3 seguido de reacción Suzuki produce J-5. J-5 es tratado posteriormente de conformidad con los

procedimientos descritos anteriormente para producir J-6.

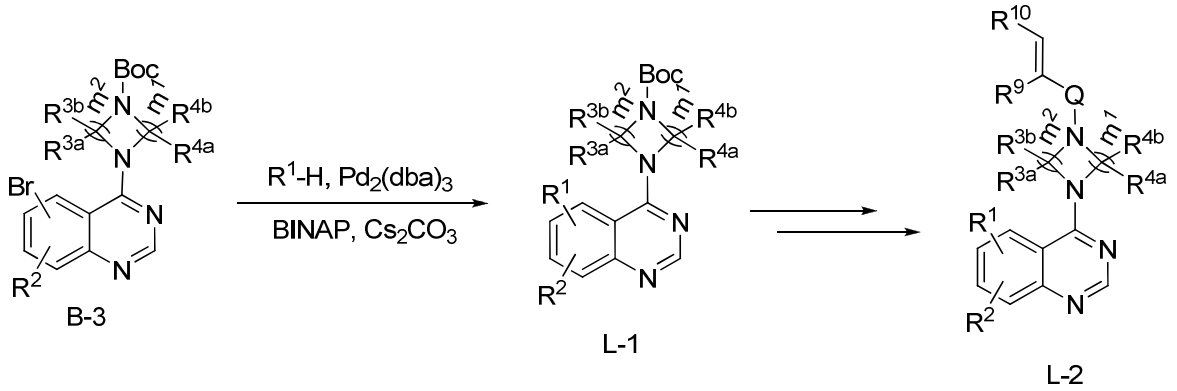
Esquema de Reacción General 11



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto K-5) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 11 ("Método K"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 11, la quinazolina K-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. K-1 se hace reaccionar con un éster apropiado en condiciones básicas para formar la unión carbono-carbono exigida. Seguidamente K-2 es descarboxilado para producir K-3.

Posteriormente se realiza la reacción Suzuki, la desprotección y la acilación o tioacilación según se describe en los esquemas anteriores para producir K-5.

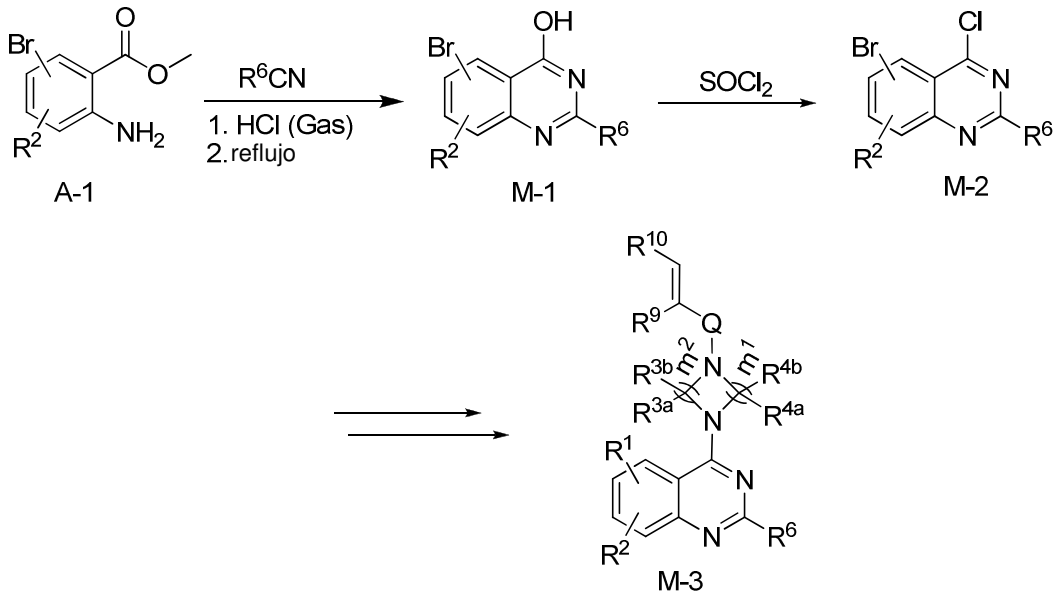
Esquema de Reacción General 12



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto L-2) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 12 ("Método L"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Específicamente, los compuestos en donde R^1 es un N-heterociclo pueden prepararse eficientemente de conformidad con el Método L. En referencia al Esquema de Reacción General 12, el compuesto B-3 se prepara de conformidad con el Método B y se trata en condiciones Buchwald (donde R^1-H es un N-heterociclo o alquilaminilo) para producir L-1. Los métodos para las reacciones Buchwald son bien conocidos en la

tecnología. Posteriormente L-1 es convertido en L-2 de conformidad con los procedimientos generales anteriores.

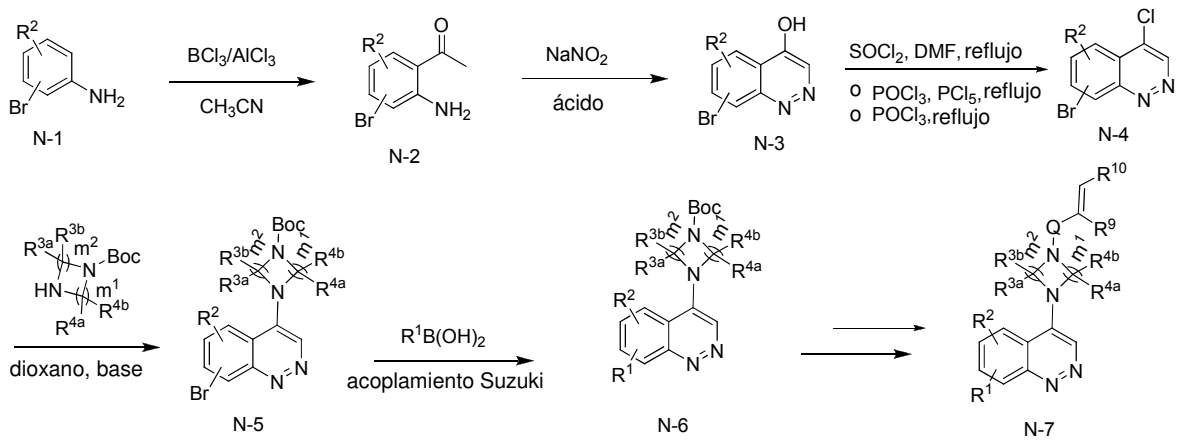
Esquema de Reacción General 13



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto M-3) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 13 ("Método M"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^6, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 13, se hace reaccionar el compuesto A-1 con un nitrilo apropiado (R6CN) para formar el compuesto M-1. En este sentido, R^6 puede ser cualquiera de las fracciones R^6 descritas en el presente documento, por ejemplo alquilo. M-1 es clorado mediante la reacción con un

reactivo apropiado como por ejemplo cloruro de tionilo. El compuesto M-3 es preparado seguidamente de conformidad con los procedimientos generales descritos en el presente documento, por ejemplo los procedimientos del Esquema de Reacción General 2.

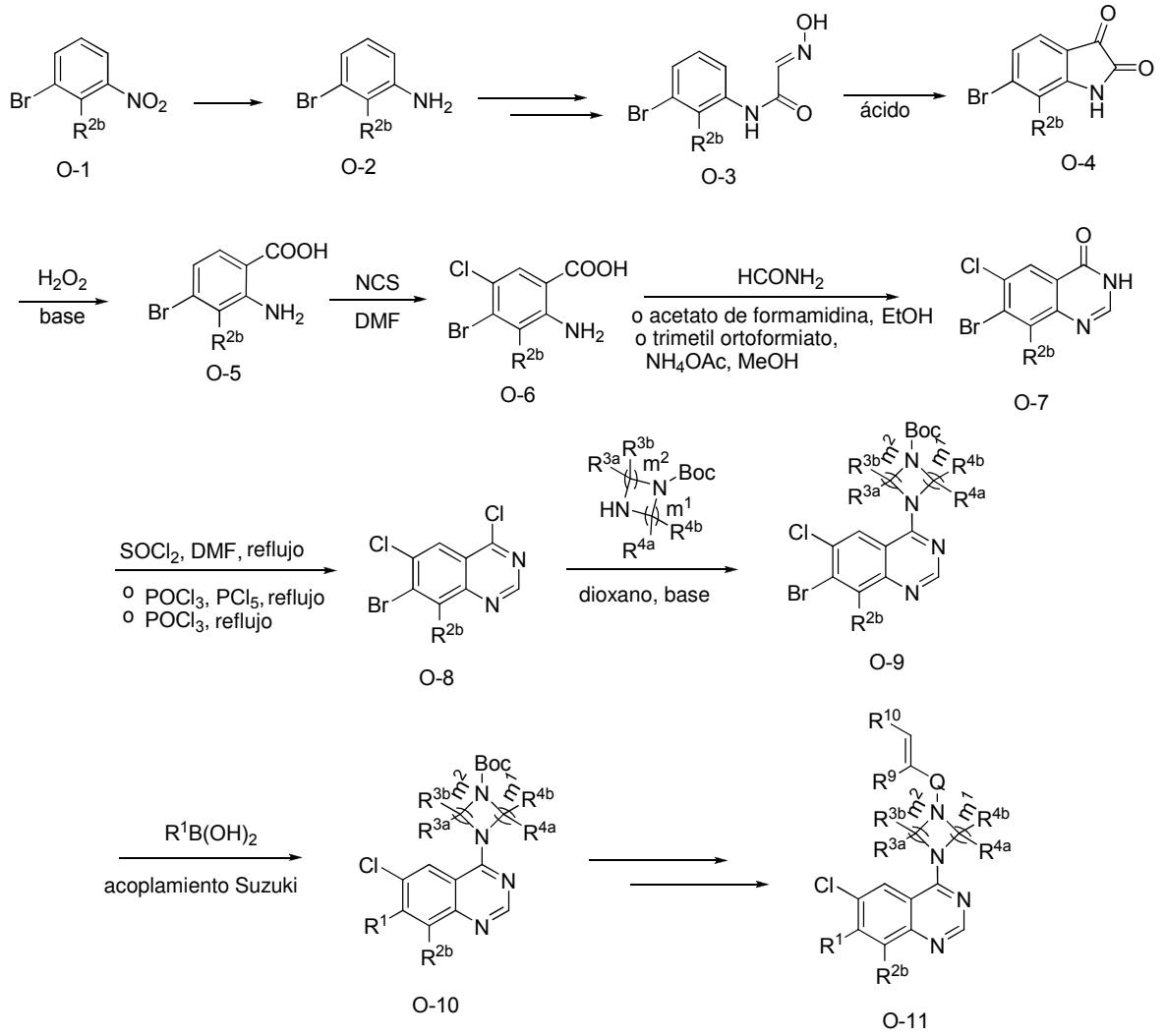
Esquema de Reacción General 14



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto N-7) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 14 ("Método N"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 14, los compuestos de la estructura N-1 pueden adquirirse a través de proveedores comerciales o prepararse de conformidad con métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. El Compuesto N-1 se hace reaccionar con metilonitrilo para formar el Compuesto

N-2. La reacción de N-2 con nitrito de sodio en condiciones ácidas produce cinnolinas de la estructura N-3. N-3 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo*, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir la clorocinnolina N-4. La reacción de N-4 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce N-5. Los grupos protectores apropiados incluyen butilooxicarbonil (BOC) según se representa en el Esquema de Reacción General 1, así como otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La reacción Suzuki de N-5 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a N-6. La desprotección de N-6 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce N-7.

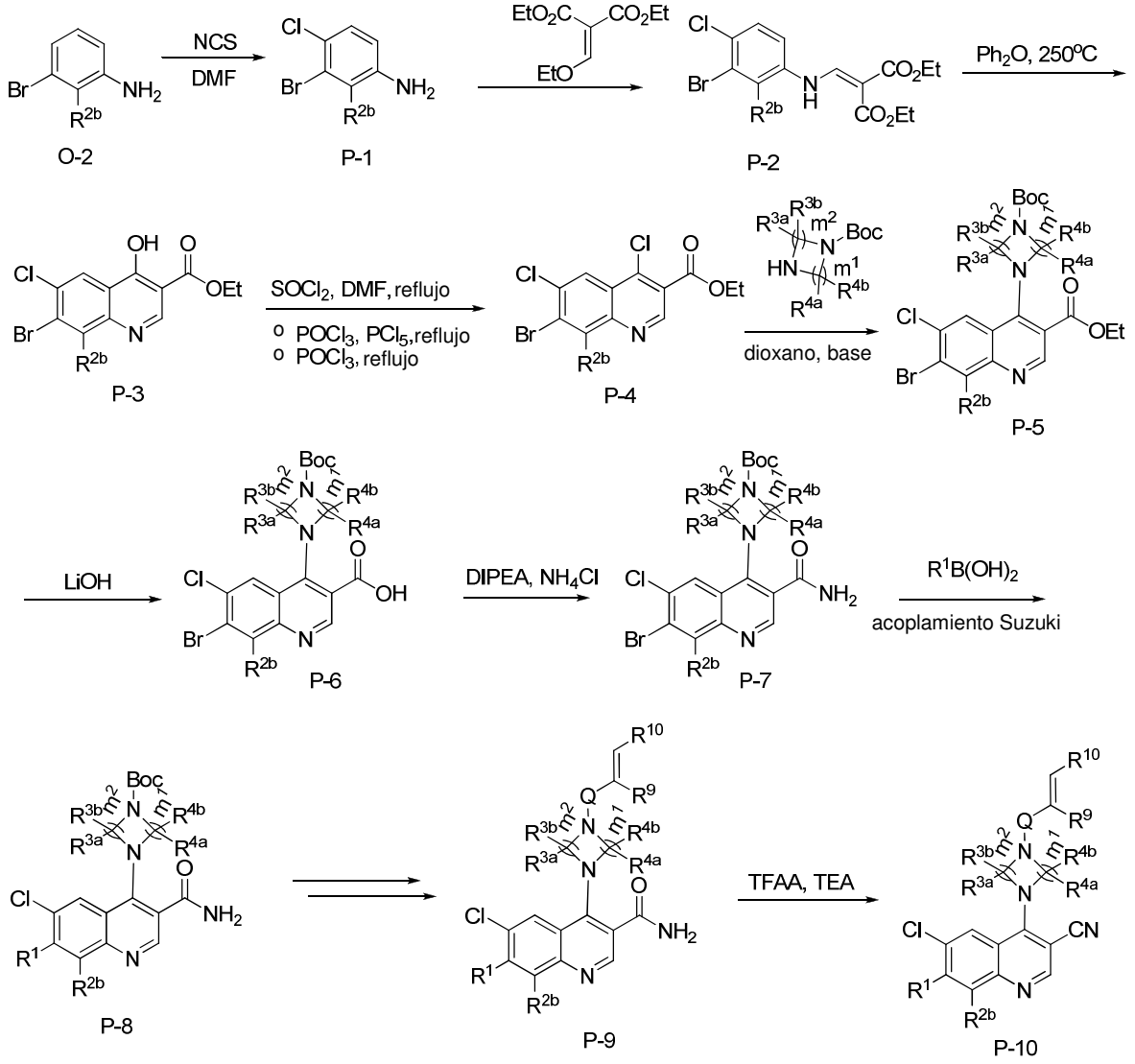
Esquema de Reacción General 15



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto O-11) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 15 ("Método O"), en donde R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 15, los compuestos de la estructura O-1 pueden adquirirse a través de

proveedores comerciales o prepararse de conformidad con métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. El Compuesto O-1 es reducido para formar el Compuesto O-2. La reacción de O-2 con 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol en condiciones ácidas, posteriormente hidrocloruro de hidroxilamina, produce O-3. O-3 es ciclizado en presencia de ácido para producir O-4. Se hace reaccionar O-4 en presencia de H_2O_2 en condiciones básicas para producir O-5. O-5 es clorado usando N-clorosuccinimida para producir O-6. La reacción de O-6 con formamida u otros reactivos adecuados como por ejemplo acetato de formamidina o trimetil ortoformiato produce quinazolin-4(3H)-ona, O-7. O-7 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo,* $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir cloroquinazolina, O-8. La reacción de O-8 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce O-9. Los grupos protectores apropiados incluyen butilooxicarbonil (BOC) según se representan en el Esquema de Reacción General 1, así como otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La reacción Suzuki de O-9 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a O-10. La desprotección de O-10 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce O-11.

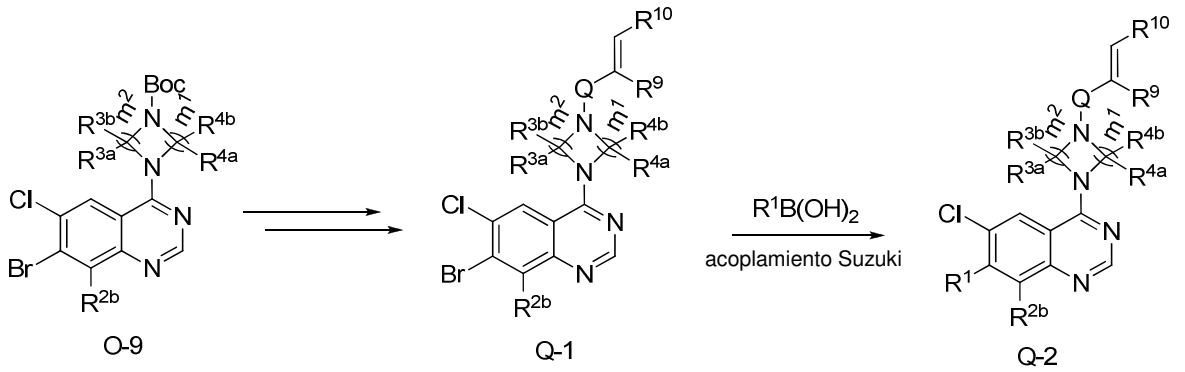
Esquema de Reacción General 16



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto P-10) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 16 ("Método P"), en donde R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento.

Según se muestra en el Esquema de Reacción General 16, el compuesto O-2 es clorado usando N-clorosuccinimida para producir P-1. La reacción de P-1 con dietilo-2-(etoximetilen)malonato produce P-2. Posteriormente P-2 es ciclizado mediante calentamiento en un solvente apropiado de alto punto de ebullición (por ejemplo, Ph_2O) para producir quinolona, P-3. P-3 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo,* $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir cloroquinolona, P-4. La reacción de P-4 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce P-5. Los grupos protectores apropiados incluyen butiloxicarbonil (BOC) según se representan en el Esquema de Reacción General 1, así como otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La saponificación de P-5 seguida de amidación produce P-6 y P-7, respectivamente. La reacción Suzuki de P-7 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a P-8. La desprotección de P-8 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce P-9. La reacción de P-9 en presencia de ácido produce P-10.

Esquema de Reacción General 17

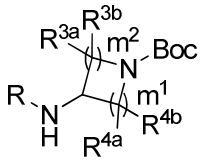


Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto Q-2) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 16 ("Método Q"), en donde R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 17, la desprotección de compuesto O-9 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce Q-1. La reacción Suzuki de Q-1 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a Q-2.

Se proporcionan métodos sintéticos generales adicionales en los Ejemplos. Será obvio para la persona capacitada en la tecnología que todos los compuestos de la estructura (I) pueden ser preparados de conformidad con uno o más métodos descritos en el presente documento o de otro modo conocidos en la tecnología. Resultará obvio también que, en algunos casos, será necesario usar una materia prima y/o grupos protectores sustituidos de manera diferente para alcanzar el

compuesto deseado cuando se siguen los procedimientos generales descritos en el presente documento. Se pueden agregar diversos sustituyentes a diversos puntos en el esquema sintético para preparar el compuesto deseado.

Adicionalmente, la persona capacitada en la tecnología podrá reconocer que es posible realizar ciertas modificaciones de los esquemas anteriores y de aquellos proporcionados en los ejemplos para preparar modalidades diferentes de compuestos de la estructura (I). Por ejemplo, para facilidad de ilustración, la mayoría de los procedimientos generales representan la preparación de compuestos de la estructura (I) en donde L^1 es una unión. Sin embargo, la persona capacitada en la tecnología reconocerá fácilmente que los compuestos en donde L^1 es NR^7 pueden ser preparados mediante la sustitución de un heterociclo que tiene la estructura siguiente (véase por ejemplo, Método C):



donde R es H, un grupo protector o alquiloC_1-C_6.

Composiciones farmacéuticas

Otras modalidades están dirigidas a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende cualquiera (o más) de los compuestos anteriores y un soporte aceptable farmacéuticamente. En algunas modalidades, la

composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras modalidades, la composición farmacéutica está formulada para inyección. En más modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto según se revela en el presente documento y un agente terapéutico adicional (*por ejemplo,* agente anticáncer). Ejemplos no taxativos de los agentes terapéuticos son descritos en el presente documento más adelante.

Rutas adecuadas de administración incluyen no taxativamente, administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Adicionalmente, únicamente a modo de ejemplo, la distribución parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosa, intramedulares, así como intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática e intranasal.

En ciertas modalidades, un compuesto según se describe en el presente documento es administrado de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de liberación prolongada o una formulación de liberación sostenida. En modalidades específicas, se administran formulaciones de actuación larga mediante implantes (por ejemplo subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras modalidades, el

fármaco se distribuye en un sistema de distribución de fármacos por objetivos, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de un órgano. En las modalidades, los liposomas están dirigidos selectivamente a un órgano y son absorbidos por el órgano. En otras modalidades, el compuesto según se describe en el presente documento es proporcionado en forma de formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras modalidades adicionales, el compuesto descrito en el presente documento es administrado tópicamente.

Los compuestos de conformidad con la invención son eficaces en una gama de dosis amplia. Por ejemplo, en el tratamiento de adultos humanos, dosis desde 0.01 hasta 1000 mg, desde 0.5 hasta 100 mg, desde 1 hasta 50 mg por día y desde 5 hasta 40 mg por día son ejemplos de dosis usadas en algunas modalidades. Una dosis ejemplo es 10 a 30 mg por día. La dosis exacta depende de la ruta de administración, la forma en las cuales el compuesto es administrado, el sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico tratante.

En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado en una dosis sencilla. Normalmente, la administración se realiza por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, a objeto de introducir rápidamente el agente. Sin

embargo, otras rutas se usan según corresponda. Se puede usar una dosis sencilla de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

En algunas modalidades, se administra un compuesto de la invención en dosis múltiples. En algunas modalidades, la dosis es aproximadamente una, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. En otras modalidades, la dosis es aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez por semana o un día por medio. En otra modalidad un compuesto de la invención y otro agente son administrados juntos aproximadamente una vez por día hasta aproximadamente 6 veces por día. En otra modalidad la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra modalidad adicional, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, se logran y mantienen dosis continuas según sea necesario.

La administración de los compuestos de la invención puede continuar tanto como sea necesario. En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días. En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 días. En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado

crónicamente sobre una base permanente, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son administrados en dosis. Es conocido en la tecnología que debido a las variaciones de un sujeto a otro en cuanto a la farmacocinética del compuesto, la individualización del régimen de dosis es necesaria para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto de la invención puede hallarse mediante experimentación por rutina a la luz de la presente revelación.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados como composiciones farmacéuticas. En modalidades específicas, se formulan las composiciones farmacéuticas de una manera convencional usando uno o más soportes aceptables fisiológicamente que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para obtener preparaciones que se puedan usar desde el punto de vista farmacéutico. La formulación correcta depende de la ruta de administración escogida. Cualquier técnica, soporte y excipiente aceptable farmacéuticamente puede ser adecuado para formular las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Co., Easton, Pennsilvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Se proporcionan el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la estructura (I) y diluyente(s), excipiente(s) o soporte(s) aceptable farmacéuticamente. En ciertas modalidades, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las cuales compuestos de la estructura (I) son mezclados con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. Abarcadas en el presente documento están todas las combinaciones de activos establecidos en la sección de terapias de combinación más adelante y en toda la revelación. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la estructura (I).

Una composición farmacéutica, según se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de la estructura (I) con otros componentes químicos, como por ejemplo soportes, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas modalidades, la puesta en práctica de

los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, cantidad eficaz terapéuticamente de compuestos de la estructura (I) en el entendido de que en el presente documento son administrados en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o estado médico a tratar. En modalidades específicas, el mamífero es un ser humano. En ciertas modalidades, la cantidad eficaz terapéuticamente varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en el presente documento se usan de manera sencilla o combinada con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una modalidad, uno o más compuestos de la estructura (I) son formulados en una solución acuosa. En modalidades específicas, la solución acuosa se selecciona de, únicamente a modo de ejemplo, una solución amortiguadora compatible fisiológicamente, como por ejemplo solución de Hank, solución de Ringer o solución amortiguadora de solución salina fisiológica. En otras modalidades, uno o más compuestos de la estructura (I) es/son formulados para administración transmucosa. En modalidades específicas, las formulaciones transmucosas incluyen penetrantes que son apropiados a la barrera a permear. En otras modalidades adicionales en donde los compuestos descritos en el presente documento son formulados para otras inyecciones parenterales, las

formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En modalidades específicas, las soluciones incluyen soluciones amortiguadores y/o excipientes compatibles fisiológicamente.

En otra modalidad, los compuestos descritos en el presente documento son formulados para administración oral. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan combinando los compuestos activos con, por ejemplo, soportes o excipientes aceptables farmacéuticamente. En diversas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados en formas de dosis oral que incluyen, únicamente a modo de ejemplo, tabletas, polvos, píldoras, grageas, capsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, compuestos acuosos, suspensiones y otros semejantes.

En ciertas modalidades, se obtienen preparaciones farmacéuticas para el uso oral mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, triturando opcionalmente la mezcla obtenida y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, de así desearlo, para obtener los núcleos de las tabletas o grageas. Son excipientes adecuados, en particular, rellenos como por ejemplo azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como por ejemplo: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de

tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilometilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros como por ejemplo: polivinilopirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En modalidades específicas, se agregan opcionalmente agentes desintegradores. Los agentes desintegradores incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio croscarmelosa reticulado, polivinilopirrolidona, agar o ácido alginico o una sal del mismo como por ejemplo alginato de sodio.

En una modalidad, formas de dosis, como por ejemplo núcleos de grageas y tabletas, son proporcionadas con una o más de una cubierta adecuada. En modalidades específicas, se usan soluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma de dosis. Las soluciones de azúcar, que opcionalmente contienen componentes adicionales, como por ejemplo únicamente a modo de ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilopirrolidona, gel carbopol, glicol polietilénico y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente. Se agregan materias colorantes y/o pigmentos opcionalmente a los recubrimientos con fines de identificación. De manera adicional, las materias colorantes y/o pigmentos se usan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activas.

En ciertas modalidades, cantidades eficaces terapéuticamente de como mínimo uno de los compuestos descritos

en el presente documento están formuladas como otras formas de dosis oral. Formas de dosis orales incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas suaves selladas de gelatina y un plastificante, como por ejemplo glicerol o sorbitol. En modalidades específicas, las capsules duras contienen los ingredientes activos en una mezcla con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, únicamente a modo de ejemplo, lactosa, aglomerantes como por ejemplo almidones y/o lubricantes como por ejemplo talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En otras modalidades, cápsulas suaves, contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Líquidos adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo, uno o más aceite graso, parafina líquida o glicol polietilénico líquido. Adicionalmente, se agregan opcionalmente estabilizadores.

En otras modalidades, cantidades eficaces terapéuticamente de como mínimo uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración bucal o sublingual. Formulaciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen, únicamente a modo de ejemplo, tabletas, píldoras o geles. En otras modalidades adicionales, los compuestos descritos en el presente documento son formulados para inyección parenteral, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección de bolo o infusión continua. En modalidades específicas, formulaciones para inyección se

presentan en forma de dosis unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en envases de dosis múltiple. Los conservadores son agregados, opcionalmente, a las formulaciones de inyección. En otras modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas son formuladas en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral opcionalmente contienen agentes formulatorios como por ejemplo agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. En modalidades específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En modalidades adicionales, suspensiones de los compuestos activos (por ejemplo, compuestos de la estructura (I)) son preparados como suspensiones para inyección aceitosa apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados a usar con las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento incluyen, únicamente a modo de ejemplo, aceites grasos como por ejemplo aceite de ajonjolí o ésteres de ácido graso sintéticos, como por ejemplo etil oleato o triglicéridos o liposomas. En ciertas modalidades específicas, las suspensiones de inyección acuosas contienen sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo sodio carboximetil celulosa, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizadores o

agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. De forma alternativa, en otras modalidades, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con vehiculos adecuados, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógeno, antes de usa.

En otras modalidades adicionales, los compuestos de la estructura (I) se administran tópicamente. Los compuestos descritos en el presente documento están formulados como una variedad de composiciones administrables tópicamente, como por ejemplo soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos. Las composiciones farmacéuticas opcionalmente contienen solubilizadores, estabilizadores, agentes de refuerzo de tonicidad, soluciones reguladoras y conservadores.

En otras modalidades, los compuestos de la estructura (I) están formulados para administración transdérmica. En modalidades específicas, las formulaciones transdérmicas trabajan con dispositivos de distribución transdérmica y parches de distribución transdérmica y pueden ser emulsiones lipofilicas o soluciones acuosas amortiguadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En diversas modalidades, los parches se construyen para la distribución continua, pulsátil o por demanda de agentes farmacéuticos. En modalidades adicionales, la distribución transdérmica de los

compuestos de la estructura (I) se logra por medio de parches iontoforéticos y otros semejantes. En ciertas modalidades, los parches transdérmicos proporcionan distribución controlada de los compuestos de la estructura (I). En modalidades específicas, la velocidad de absorción es disminuida a través de membranas controladoras de velocidad o mediante la captura del compuesto dentro de una matriz o gel de polímero. En modalidades alternativas, se usan reforzadores de absorción para incrementar la absorción. Los reforzadores de absorción o soportes incluyen solventes aceptable farmacéuticamente absorbibles que apoyan el paso a través de la piel. Por ejemplo, en una modalidad, los dispositivos transdérmicos están en forma de apósito que comprende una pieza de respaldo, un deposito que contiene el compuesto opcionalmente con soportes, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para distribuir el compuesto hacia la piel del receptor a una velocidad controlada y determinada previamente durante un período prolongado y medios que fijen el dispositivo a la piel.

En otras modalidades, los compuestos de la estructura (I) están formulados para administración por inhalación. Diversas formas adecuadas para administración por inhalación incluyen no taxativamente, aerosoles, nieblas o polvos. Composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de la estructura (I) se distribuyen cómodamente en forma de aerosol de paquetes a presión o un nebulizador, con el uso de

propulsores adecuados (*por ejemplo,* diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados). En modalidades específicas, la unidad de dosis de un aerosol presurizado es determinada proporcionando una válvula para distribuir una cantidad medida. En ciertas modalidades, cápsulas y cartuchos, por ejemplo, únicamente a modo de ejemplo, de gelatina para usar en un inhalador o insuflador se formulan con un contenido de mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada como por ejemplo lactosa o almidón.

En otras modalidades adicionales, los compuestos de la estructura (I) están formulados en composiciones rectales como por ejemplo enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de jalea, o enemas de retención, que contiene bases de supositorio convencional, como por ejemplo manteca de coco u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos como por ejemplo polivinilopirrolidona, PEG y otros semejantes. En formas de supositorio de las composiciones, una cera de bajo punto de fusión como por ejemplo, no taxativamente, una mezcla de glicéridos de ácido graso, opcionalmente se funde primero en combinación con manteca de cacao.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas están formuladas de cualquier manera convencional que usa uno o más soportes aceptables

fisiológicamente que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse desde el punto de vista farmacéutico. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Cualesquiera técnicas, soportes y excipientes adecuados aceptables farmacéuticamente pueden usarse opcionalmente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la estructura (I) se fabrican de manera convencional, como por ejemplo, únicamente a modo de ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulado, captura o compresión.

Composiciones farmacéuticas incluyen como mínimo un soporte, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente y como mínimo un compuesto de la estructura (I), descrita en el presente documento como ingrediente activo. El ingrediente activo está en forma de ácido libre o de base libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente. Adicionalmente, los métodos y composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (denominadas también polimorfas), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en el presente documento están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento.

Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento abarcan formas sin solvatar así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables como por ejemplo agua, etanol y otros semejantes. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento se consideran también revelados en el presente documento. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas opcionalmente incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, soportes, adyuvantes, como por ejemplo agentes preservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, soluciones reguladoras y/o otras sustancias valiosas terapéuticamente.

Métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen la formulación de los compuestos con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, para formar un solido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen no taxativamente, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en los cuales un compuesto es disuelto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelos o nanopartículas que comprenden un compuesto según se revela en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen no taxativamente, geles, suspensiones y cremas. La forma de las

composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen soluciones o suspensiones liquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en un líquido antes del uso o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias no tóxicas, sustancias auxiliares, como por ejemplo agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores de pH y así sucesivamente.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende como mínimo un compuesto de la estructura (I) toma ilustrativamente la forma de un líquido donde los agentes están presentes en la solución, en suspensión o ambos. Normalmente cuando la composición es administrada como una solución o suspensión está presente una primera porción del agente presente en la solución y una segunda porción del agente presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz liquida. En algunas modalidades, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras modalidades, la composición líquida es acuosa.

En ciertas modalidades, suspensiones líquidas acuosas contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua como por ejemplo polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa y polímeros insolubles en agua como por ejemplo polímeros reticulados que contiene carboxilo.

Ciertas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilometacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato butilo, alginato de sodio y dextrano.

Composiciones farmacéuticas útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para reforzar la solubilidad de un compuesto de la estructura (I). El término "agente solubilizante" en general incluye agentes obtenidos en la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Ciertos noniónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, como glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, glicol polietilénico 400 y éteres de glicol.

Además, composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste de pH o agentes reguladores, incluyendo ácidos como por ejemplo acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico e hidroclórico; bases como por ejemplo hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetiloaminometano; y soluciones reguladoras como por ejemplo citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Los ácidos, bases y soluciones reguladoras están incluidos en una cantidad requerida para mantener el pH de la

composición en una gama aceptable.

Adicionalmente, composiciones útiles también incluyen opcionalmente una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la presión osmótica de la composición hasta una gama aceptable. Las sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas útiles opcionalmente incluyen uno o más conservadores para inhibir la actividad microbiana. Conservadores adecuados incluyen sustancias que contienen mercurios como por ejemplo merfeno y tiomersal; dióxido de cloruro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario como por ejemplo cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetiloamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Otras composiciones útiles adicionales incluyen uno o más tensoactivos para reforzar la estabilidad física u otros fines. Los tensoactivos noniónicos adecuados incluyen glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, polioxietileno (60) aceite de castor hidrogenado; y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilofenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Otras composiciones útiles incluyen opcionalmente

uno o más antioxidantes para reforzar la estabilidad química según corresponda. Antioxidantes adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas modalidades, composiciones de suspensión acuosa se empacan en envases de una dosis que no pueden volver a cerrarse. Como alternativa, se usan envases de dosis múltiples que pueden volver a cerrarse, en los cuales lo normal es que incluyen un conservador en la composición.

En modalidades alternativas, se usan otros sistemas de distribución para compuestos hidrofóbicos. Liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos de distribución o soportes útiles en el presente documento. En ciertas modalidades, se usan también solventes orgánicos como por ejemplo N-metilopirrolidona. En modalidades adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se distribuyen usando en sistema de liberación sostenida, como por ejemplo matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos solidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación sostenida son útiles en el presente documento. En algunas modalidades, la liberación de cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos desde una cantidad pequeña semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se usan estrategias adicionales para la estabilización de las

proteínas.

En ciertas modalidades, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes de quelación de metales, tioles que contienen compuestos y/u otros agentes de estabilización general. Ejemplos de los agentes de estabilización, incluyen no taxativamente: (a) aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2% p/v glicerol, (b) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% p/v metionina, (c) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/v monotioglicerol, (d) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM EDTA, (e) aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% p/v ácido ascórbico, (f) 0.003% a aproximadamente 0.02% p/v polisorbato 80, (g) 0.001% a aproximadamente 0.05% p/v. polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes como por ejemplo magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos en el entendido de que en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es inferior a 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%.14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%,

0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, o 0.0001% p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos de la invención es superior a 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 125% , 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, o 0.0001% p/p, p/v, o v/v.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos de la invención está en la gama desde aproximadamente 0.0001% hasta aproximadamente 50%, aproximadamente 0.001% hasta aproximadamente 40 %, aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 30%, aproximadamente 0.02% hasta aproximadamente 29%, aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 28%, aproximadamente 0.04% hasta aproximadamente 27%,

aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 26%, aproximadamente 0.06% hasta aproximadamente 25%, aproximadamente 0.07% hasta aproximadamente 24%, aproximadamente 0.08% hasta aproximadamente 23%, aproximadamente 0.09% hasta aproximadamente 22%, aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 21%, aproximadamente 0.2% hasta aproximadamente 20%, aproximadamente 0.3% hasta aproximadamente 19%, aproximadamente 0.4% hasta aproximadamente 18%, aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 17%, aproximadamente 0.6% hasta aproximadamente 16%, aproximadamente 0.7% hasta aproximadamente 15%, aproximadamente 0.8% hasta aproximadamente 14%, aproximadamente 0.9% hasta aproximadamente 12%, aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos de la invención está en la gama desde aproximadamente 0.001% hasta aproximadamente 10%, aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5%, aproximadamente 0.02% hasta aproximadamente 4.5%, aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 4%, aproximadamente 0.04% hasta aproximadamente 3.5%, aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 3%, aproximadamente 0.06% hasta aproximadamente 2.5%, aproximadamente 0.07% hasta aproximadamente 2%,

aproximadamente 0.08% hasta aproximadamente 1.5%, aproximadamente 0.09% hasta aproximadamente 1%, aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 0.9% p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es equivalente o inferior a 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, o 0.0001 g.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es superior a 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, , 0.15 g, 0.2 g, , 0.25 g, 0.3 g, , 0.35 g, 0.4 g, , 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, , 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2

g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, o 10 g.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos de la invención está en la gama de 0.0001–10 g, 0.0005–9 g, 0.001–8 g, 0.005–7 g, 0.01–6 g, 0.05–5 g, 0.1–4 g, 0.5–4 g, o 1–3 g.

Equipos/Artículos de Fabricación

Dirigidos al uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, se proporcionan equipos y artículos de manufactura. En algunas modalidades, los equipos comprenden un soporte, empaque o envase con compartimientos para recibir uno o más envases como por ejemplo viales, tubos y otros semejantes, cada uno de los envases comprenden uno de los elementos separados a usar en un método descrito en el presente documento. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de prueba. Los envases se fabrican con una variedad de materiales como por ejemplo vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de empaque. Los materiales de empaque a usar en productos farmacéuticos de empaque incluyen aquellos hallados en, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de empaque farmacéuticos incluyen no taxativamente, envase ampolla, botellas, tubos,

inhaladores, bombas, bolsas, viales, envases, jeringas, botellas y cualquier material de empaque adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento que se busca. Por ejemplo, el (los) envase(s) incluye(n) uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente según se revela en el presente documento. El (los) envase(s) tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo el envase es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tope perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Los equipos opcionalmente comprenden un compuesto con una descripción o etiqueta que los identifica o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un equipo incluye normalmente uno o más envases adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (como por ejemplo reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario a usar en un compuesto descrita en el presente documento. Los ejemplos no taxativos de los materiales incluyen, no taxativamente, soluciones reguladoras, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; soporte, embalajes, envase, vial y/o etiquetas de tubo que muestran el contenido e/o instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente se incluye también un conjunto de instrucciones.

Una etiqueta está opcionalmente presente en el envase o vinculada con el mismo. Por ejemplo, una etiqueta está presente en el envase cuando letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el envase propiamente el; una etiqueta está vinculada con el envase cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que además sostiene el envase, por ejemplo, como un prospecto. Adicionalmente, se usa una etiqueta para indicar el contenido a usar en una aplicación terapéutica específica. Adicionalmente, la etiqueta indica instrucciones de uso del contenido, como por ejemplo en los métodos descritos en el presente documento. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se presentan en un empaque o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosis unitaria que contiene un compuesto proporcionado en el presente documento. El paquete contiene por ejemplo láminas de metal o plástico, como por ejemplo un blíster. O, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado de instrucciones para la administración. O, el paquete o dispensador está acompañado de un aviso vinculado al envase en la forma exigida por una entidad gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, el aviso refleja la autorización de la entidad en cuanto a la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. El aviso, por ejemplo, es la etiqueta aprobada por U.S. Food and Drug Administration para

fármacos de prescripción o el prospecto del producto aprobado. En algunas modalidades, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un soporte farmacéutico compatible, se colocan en un envase apropiado y se etiquetan para el tratamiento de un estado indicado.

Métodos

La presente invención proporciona un método de inhibición de Señalización celular mediada por RAS que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos revelados en el presente documento. Se puede evaluar la inhibición de Transducción de señales mediadas por RAS y demostrarla a través de una amplia diversidad de maneras conocidas en la tecnología. Ejemplos no taxativos incluyen la observación de (a) una disminución de la actividad GTPasa de RAS; (b) una disminución de la afinidad de unión de GTP o un incremento de la afinidad de unión de GDP; (c) un incremento en K de GTP o una disminución en K de GDP; (d) una disminución de los niveles de moléculas de transducción de señalización cadena abajo en la ruta de RAS, como por ejemplo una disminución del nivel pMEK; y/o (e) una disminución de la unión del complejo RAS a las moléculas de señalización cadena abajo incluyendo no taxativamente Raf. Se pueden usar equipos y pruebas disponibles en el Mercado para determinar uno o más de los anteriores.

La invención también proporciona métodos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar estados de enfermedad, incluyendo no taxativamente estados implicados por la mutación G12C KRAS, HRAS o NRAS, mutación G12C HRAS y/o mutación G12C NRAS (*por ejemplo,* cáncer).

En algunas modalidades, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de la estructura (I) a un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el cáncer es mediado por una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C. En otras modalidades, el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de colon, poliposis vinculada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar.

En algunas modalidades la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C y si se ha determinado que el sujeto tiene la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, para administrar a todos los sujetos una dosis eficaz terapéuticamente de como mínimo un compuesto de la estructura (I) o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, tautómero, solvato, hidrato o derivado.

Los compuestos revelados inhiben fuertemente el

crecimiento celular independiente de anclaje y, en consecuencia, poseen el potencial de inhibir la metástasis de un tumor. Por lo tanto, en otra modalidad la revelación proporciona un método para inhibir la metástasis de un tumor, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos revelada en el presente documento y un soporte aceptable farmacéuticamente a un sujeto que lo necesite.

Las mutaciones KRAS, HRAS o NRAS G12C han sido además identificadas en malignidades hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan la sangre, la médula espinal y/o nodos linfáticos). Por lo tanto, ciertas modalidades están dirigidas a la administración de compuestos revelados (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesite tratamiento de una malignidad hematológica. Las malignidades incluyen no taxativamente leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos revelados en la presente pueden usarse para el tratamiento de enfermedades como por ejemplo Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mielogenosa Aguda (AML), Leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de las células pequeñas (SLL), Leucemia mielogenosa crónica (CML), Leucemia monocítica aguda (AMoL) y/ o otras leucemias. En otras modalidades, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas como por ejemplo todos los subtipos de linfoma de Hodgkins o linfoma de no Hodgkins.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C KRAS, HRAS o NRAS puede acometerse haciendo una evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína KRAS, HRAS o NRAS, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS o evaluando las características de una proteína mutante putativa KRAS, HRAS o NRAS. La secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humano natural es conocida en la tecnología, (por ejemplo, No. de acceso NP203524).

Los métodos de detección de una mutación en una secuencia de nucleótidos KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por las personas capacitadas en la tecnología. Estos métodos incluyen no taxativamente, pruebas de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción-reacción en cadena de la polimeRASa (PCR-RFLP), pruebas de polimorfismo de conformación de cadena sencilla - reacción en cadena de polimerasa (PCR-SSCP), pruebas PCR en tiempo real, secuenciación PCR, pruebas de amplificación PCR específica de alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, pruebas de ligadura de oligonucleótidos, pruebas de hibridación, pruebas TaqMan, pruebas de genotipo SNP, pruebas de fundido de alta resolución y análisis de biochip. En algunas modalidades, se evalúan las muestras para hallar mutaciones G12C KRAS, HRAS o NRAS mediante PCR en tiempo real. En PCR en tiempo real, se usan sondas fluorescentes

específicas para mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C. Cuando está presente una mutación, la sonda se adhiere y se detecta la fluorescencia. En algunas modalidades, la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C es identificada usando un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exon 2 y/o exon 3) en el gen KRAS, HRAS o NRAS. Esta técnica identifica todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

Los métodos de detección de una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por las personas capacitadas en la tecnología. Estos métodos incluyen no taxativamente, detección de una KRAS, HRAS o NRAS mutante que usa un agente aglutinante (por ejemplo, un anticuerpo) especifico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas y Western blotting y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS pueden usar una variedad de muestras. En algunas modalidades, se toma la muestra de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunas modalidades, se toma la muestra de un sujeto que tiene un cáncer o tumor. En algunas modalidades, la muestra es una muestra reciente de un tumor/cáncer. En algunas modalidades, la muestra es una muestra congelada de tumor/cáncer. En algunas modalidades, la muestra es una muestra impregnada en formalina-parafina-fija. En algunas modalidades, la muestra es procesada

en un lisato de célula. En algunas modalidades, la muestra es procesada en ADN o ARN.

La invención se relaciona también con un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a el mamífero una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En algunas modalidades, el método se relaciona con el tratamiento del cáncer como por ejemplo leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical de la infancia, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo, Linfoma y Sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de la apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de las células basales, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de los huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer del seno, tumores bronquiales, linfoma de burkitt, tumorcarcinoide, teratoide atípico, tumores embrionales, tumor de las células germinales, linfoma primario, cáncer del cuello uterino, cáncer infantil, cordoma, tumores cardiacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielogenosa crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craniofaringioma, linfoma de células T cutáneas, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionales, Cáncer CNS, cáncer endometrial, ependimoma,

cáncer del esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de ewing, tumor extracraneal de las células germinales, tumor extragonadal de las células germinales, cáncer de los ojos, histiocitoma fibroso de los huesos, cáncer de vesícula, cáncer gástrico, tumorcarcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinal (GIST), tumor de las células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células velludas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer renal, cáncer de la laringe, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer pulmonar, linfoma, cáncer metastásico escamoso de cuello con primario oculto, carcinoma del tracto periférico, cáncer de la boca, síndromes de neoplasia endocrina mútilple, múltiple mieloma/neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasmas mielodisplásico/mieloproliferativo, mieloma múltiple, carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de los huesos y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma de no hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer bucal, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer orofaríngeo, cáncer

ovárico, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de la paratiroides, cáncer fálico, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, primario linfoma del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) primario, cáncer de la próstata, cáncer rectal, cáncer de las células temporales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de la piel, cáncer del estómago (gástrico), cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma del tejido blando, Linfoma de las células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico y tirmoma, cáncer de tiroides, cáncer de las células temporales de la pelvis renal y uretra, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de la uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar o cáncer inducido por virus. En algunas modalidades, el método se relaciona con el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso como por ejemplo hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo soriasis), restenosis o hipertrofia de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

En ciertas modalidades particulares, la invención se relaciona con métodos para el tratamiento de cáncer pulmonar, los métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que comprende los mismos) a un sujeto

que lo necesite. En ciertas modalidades el cáncer pulmonar es un carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), por ejemplo adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células escamosas o carcinoma pulmonar de células grandes. En otras modalidades, el cáncer pulmonar es un carcinoma pulmonar de células pequeñas. Otros tipos de cáncer pulmonar tratables con los compuestos revelados incluyen no taxativamente, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas no diferenciados.

Los sujetos que pueden ser tratados con compuestos de la invención, o sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado de los compuestos, de conformidad con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, sujetos diagnosticados con leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical de la infancia, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo, Linfoma y Sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de la apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de las células basales, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de los huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer del seno, tumores bronquiales, linfoma de burkitt, tumorcarcinoide, teratoide atípico, tumores embrionales, tumor de las células germinales, linfoma primario, cáncer del cuello uterino, cáncer infantil, cordoma, tumores cardiacos, leucemia linfocítica

crónica (CLL), leucemia mielogenosa crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craniofaringioma, linfoma de células T cutáneas, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionales, Cáncer del CNS, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer del esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de ewing, tumor extracraneal de las células germinales, tumor extragonadal de las células germinales, cáncer de los ojos, histiocitoma fibroso de los huesos, cáncer de vesícula, cáncer gástrico, tumorcarcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinal (GIST), tumor de las células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células velludas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer renal, cáncer de la laringe, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer pulmonar, linfoma, cáncer metastásico escamoso de cuello con primario oculto,carcinoma del tracto periférico, cáncer de la bocasíndromes de neoplasia endocrina mútilple, múltiple mieloma/neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasmas mielodisplásico/mieloproliferativo, mieloma múltiple, carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso de los huesos maligno y osteosarcoma,

cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma de no hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer bucal, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer orofaríngeo, cáncer ovárico, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de la paratiroides, cáncer fálico, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central (CNS) primario, cáncer de la próstata, cáncer rectal, cáncer de las células temporales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de la piel, cáncer del estómago (gástrico), cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma del tejido blando, Linfoma de las células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico y tirmoma, cáncer de tiroides, cáncer de las células temporales de la pelvis renal y uretra, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de la uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, vulvar cáncer o cáncer inducido por virus. En algunas modalidades los sujetos que son tratados con los compuestos de la invención incluyen sujetos diagnosticados con trastornos hiperproliferativos no cancerosos como por ejemplo hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención proporciona además métodos de

modulación de la actividad de una proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C poniendo en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. La modulación puede hacerse inhibiendo o activando la actividad de la proteína. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína al poner en contacto la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en solución. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C al poner en contacto una célula, tejido, órgano que expresa la proteína de interés. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína en el sujeto incluyendo no taxativamente roedores y mamíferos (por ejemplo, humanos) administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En algunas modalidades, el porcentaje de modulación excede 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%. En algunas modalidades, el porcentaje de inhibición excede 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%.

En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad KRAS, HRAS o NRAS G12C en una célula al poner en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en la célula. En algunas

modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un tejido al poner en contacto el tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el tejido. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un organismo al poner en contacto el organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el organismo. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un animal al poner en contacto el animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el animal. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un mamífero al poner en contacto el mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el mamífero. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de actividad KRAS, HRAS o NRAS G12C en un ser humano al poner en contacto el ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el ser humano. La presente invención proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por actividad de KRAS,

HRAS o NRAS G12C en un sujeto que necesite el tratamiento.

La presente invención también proporciona métodos para terapias de combinación en los cuales se usa un agente conocido para modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso yuxtaponer conjuntos de enzimas objetivo, en combinación con un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo. En un aspecto, la terapia incluye no taxativamente la combinación de uno o más compuestos de la invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento de radiaciones, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En la tecnología se conocen numerosos productos de quimioterapia y los mismos pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención. En algunas modalidades, el producto quimoterapéutico es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores micóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomeRASa, modificadores de respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis y antiandrógenos.

Ejemplos no taxativos son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas

no péptidos como por ejemplo Gleevec® (Imatinib Mesilate), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y Adriamicina así como una cantidad de agentes quimioterapéuticos. Ejemplos no taxativos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes de alquilación como por ejemplo tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXANTM); alquilo sulfonatos como por ejemplo busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas como por ejemplo benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etiloeniminas y metiloamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetiloolomelamina; mostazas de nitrógeno como por ejemplo clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, mecloretamina óxido hidrocloruro, melfalan, novembichin, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosúreas como por ejemplo carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como por ejemplo aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, CasodexTM, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicinas, ácido micofenolico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina,

quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como por ejemplo metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico como por ejemplo denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como por ejemplo fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina como por ejemplo ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos como por ejemplo calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales como por ejemplo aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reconstituyente de ácido fólico como por ejemplo ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido de aminolevulinico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato; etoglucid de elliptinio; nitrato de galio; hidroxiúrea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilohidrazida; procarbazina; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazonico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietiloamina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel

(TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales aceptables farmacéuticamente, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. También se incluye como acondicionadores celulares quimioterapéuticos los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores como por ejemplo antiestrógenos incluyendo por ejemplo tamoxifen, (NolvadexTM), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifen, trioxifeno, queoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos como por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucil; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como por ejemplo cisplatina y carboplatina; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecin-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomeRASa RFS 2000; difluorometiloornitina (DMFO). En los casos que se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en combinación con fármacos anticáncer de frecuente prescripción, como por ejemplo Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab,

Acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alpharadin, Alvocidib, 3-Aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, Amonafida, Anthracenediona, Anti-CD22 inmunotoxinas, Antineoplasicas, hierbas antitumorigénicas, Apaziquona, Atiprimod, Azatioprina, Belotecan, Bendamustina, BIBW 2992, Biricodar, Brostallicin, Briostatina, Butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), Calyculin, agentes antineoplásticos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, Discodermolida, Elsamitrucina, Enocitabina, Epotilona, Eribulin, Everolimus, Exatecano, Exisulind, Ferruginol, Forodesina, Fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, Imexon, Imiquimod, Indolocarbazol, Irofulven, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomida, Lucantona, Lurtotecan, Mafosfamida, Mitozolomida, Nafoxidina, Nedaplatin, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Pawpaw, Pixantrona, inhibidor de Proteasoma, Rebeccamicina, Resiquimod, Rubitecan, SN-38, Salinosporamida A, Sapacitabina, Stanford V, Swainsonine, Talaporfin, Tariquidar, Tegafur-uracilo, Temodar, Tesetaxel, tetranitrato de Triplatina, Tris(2-cloroetil)amina, Troxacitabina, Uramustina, Vadimezan, Vinflunina, ZD6126 o Zosuquidar.

Esta invención se relaciona además con un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, en combinación con terapia de radiaciones para inhibir el crecimiento celular

anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas de administración de la terapia de radiaciones son conocidas en la tecnología y estar técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse según se describe en el presente documento.

La terapia de radiaciones puede ser administrada a través de uno de varios métodos o una combinación del Métodos, incluyendo no taxativamente terapia de haz externo, terapia de radiaciones internas, implantes de radiación, radiocirugía estereotáctica, terapia de radiaciones sistémica, radioterapia y braquiterapia permanente o temporal intersticial. El término "braquiterapia," según se usa en el presente documento, se refiere a la terapia de radiaciones distribuida mediante un material radiactivo confinado espacialmente introducido en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende incluir no taxativamente la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, A-211, I-131, I-125 y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radioactivos de Lu). Fuentes de radiación adecuadas para el uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no taxativo, la fuente de radiación puede ser un radio nucleído, como por ejemplo I-125, I-131 yb-169, Ir-192

en forma de fuente sólida, I-125 en forma de fuente sólida u otros radionucleidos que emiten fotones, beta partículas, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho a partir de cualquier solución de radionucleido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131 o un fluido radioactivo que se puede producir usando un compuesto acuoso de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionucleidos sólidos, como por ejemplo Au-198, Y-90. Más aún, los radionucleidos (s) pueden incorporarse en un gel o en microesferas radioactivas.

Sin ceñirse a una teoría en particular, los compuestos de la presente invención pueden hacer que células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiaciones a objeto de eliminar y/o inhibir el crecimiento de las células. Por lo tanto, esta invención se relaciona además con un método para sensibilizar células anormales en un mamífero al tratamiento con radiaciones el cual comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, cantidad eficaz para sensibilizar células anormales ante el tratamiento con radiaciones. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse de conformidad con el medio para establecer cantidades eficaces de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogenesis, transducción de señales inhibidores, agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis o inhibidores de autofagia.

Los agentes antiangiogenesis, como por ejemplo inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteinasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloprotienasa 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenoasa 11), pueden usarse en conjunto con un compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas según se describe en el presente documento. Los agentes antiangiogenesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores útiles de metaloproteinasa de matriz son descritos en WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea No. 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea No. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de

agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606,046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931,788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT No. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea No. 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente de Gran Bretaña No. 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional en Estados Unidos No. 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente Estadounidense 5,863,949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente Estadounidense 5,861,510 (expedida el 19 de enero de 1999) y Publicación de Patente Europea 780,386 (publicada el 25 de junio de 1997), todas las cuales se incorporan en su totalidad al presente documento mediante referencia. Se prefieren aquellos inhibidores MMP-2 y MMP-9 que tienen poca o ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Más preferiblemente, se seleccionan aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en relación con otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-ll, MMP-12, y MMP-

13). Algunos ejemplos específicos de MMP inhibidores útiles en la invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los inhibidores de autofagia incluyen no taxativamente cloroquina, 3-metiloadenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de autofagia las cuales inhiben fosfatasas de proteína de tipo 2A o tipo 1, análogos de cAMP y fármacos que elevan niveles de cAMP como por ejemplo adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósido y vinblastina. Adicionalmente, también puede usarse antisentido o siRNA que inhibe la expresión de proteínas incluyendo no taxativamente a ATG5 (la cual está implicada en autofagia).

La invención se relaciona también con un método de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo o un marcado isotópicamente derivado del mismo y el uso de cantidad de uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Agentes de ejemplo para el uso en aplicaciones de enfermedad cardiovascular son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos,

por ejemplo, estreptoquinasa, uroquinasa, activador tisular del plasminogeno (TPA) y complejo activador de plasminógeno-estreptoquinasa anisoilada (APSAC), agentes antiplaquetas, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos de bloqueo de canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes de alquilación, agentes de intercalación, factores de modulación del crecimiento como por ejemplo interleuquinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneros de factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos y otros agentes que pueden modular el tono de los vasos capilares, función, arteriosclerosis y la respuesta de curación ante la lesión de vasos u órganos posterior a intervención. Se pueden incluir también antibióticos en combinaciones o recubrimientos abarcados por la invención. Más aún, se puede usar un recubrimiento para efectuar una distribución terapéutica focalmente dentro de la pared de vasos. Mediante la incorporación del agente active en un polímero hinchable, el agente activo se libera después del hinchamiento del polímero.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados o son administrados

en conjunto con barreras de tejido líquidas o sólidas denominadas también lubricantes. Ejemplos de barreras de tejido incluyen no taxativamente, polisacáridos, poliglicanos, seprafilm, interceed y ácido hialurónico.

En algunas modalidades, los medicamentos que son administrados en conjunto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado útil para ser distribuido mediante inhalación por ejemplo, analgesicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, cetotifen o nedocromil; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, triamcinolona acetonida o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, feniloefrina, fenilopropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (−)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinilo)etoxi]hexilo]-amino]metilo]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinergicos por ejemplo, ipratropio,

atropina o oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas por ejemplo, aminofilina, heofilinato de colina, lisina ofilinato o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagon. Resultará claro a la persona capacitada en la tecnología que, según sea apropiado, los medicamentos se usan en forma de sales (por ejemplo, como metal de alcali o sales de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) a objeto de optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen no taxativamente agentes según se describe anteriormente, terapia de radiaciones, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, androgenos, hormona adrenocorticotropica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglicemicos orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan la calcificación y la formación de hueso: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas como por ejemplo vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas solubles en grasa, vitaminas

A, K y E, factores de crecimiento, citoquinas, quemoquinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico; agentes de anticolinesteRASa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autonómicos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos y agonistas o antagonistas de receptor adrenérgico; y agonistas y antagonistas de receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos pueden incluir también agentes para el dolor y la inflamación, como por ejemplo antagonistas de histamina e histamina, antagonistas de bradiquinina y bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias de lípidos generadas por la biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrane, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxígenoasa inducible, inhibidores selectivos de los ciclooxígenoasa-2 inducibles, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citoquinas que median actuaciones recíprocas que participan en respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lipidos, eicosanoides, agonistas β-adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metiloxantinas, bloqueadores de canales de

sodio, agonistas de receptores opioides, bloqueadores de canales de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrieno.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan la conservación renal de agua, rennina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocardiaca, agentes anti-hipertensivos, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de receptor β-adrenérgico, agentes para el tratamiento de hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para el control de acidez gástrica, agentes para el tratamiento de ulceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofageal, agentes procinéticos, antiemeticos, agentes usados en el síndrome de intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para el estreñimiento, agentes usados para la enfermedad del intestino inflamatorio, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la enfermedad pancreática. Los agentes terapéuticos usados para tratar infecciones por protozoarios, fármacos usados para tratar Malaria, Amibiasis, Giardiasis, Tricomoniasis, Tripanosomiasis y/o Leishmaniasis y/o fármacos usados en la

quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol quinolonas y agentes para infecciones del tracto urinario, penicillinas, cefalosporinas y otros, antibióticos β-lactamo, un agente que comprende un aminoglicósido, inhibidores de la síntesis de proteína, fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad de complejo de micobacterium avium y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales incluyendo agentes nonretrovirales y agentes antiretrovirales.

Ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención incluyen no taxativamente anticuerpos antireceptor de tirosina quinasa (cetuximab, panitumumab, tRAStuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos como por ejemplo alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Más aún, agentes terapéuticos usados para inmunomodulación, como por ejemplo inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerogenos e inmunoestimulantes están contemplados por los métodos del presente documento. Adicionalmente, los agentes terapéuticos que actúan en la sangre y los órganos formadores de sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetas.

Para tratar el carcinoma renal, es posible combinar un compuesto de la presente invención con sorafenib y/o avastina. Para tratar un trastorno endometrial, es posible combinar un compuesto de la presente invención con doxorubincin, taxotere (taxol) y/o cisplatina (carboplatina). Para tratar el cáncer ovárico, es posible combinar un compuesto de la presente invención con cisplatin (carboplatin), taxotere, doxorubincin, topotecano y/o tamoxifen. Para tratar el cáncer del seno, es posible combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, tarceva, lapatinib, PD0325901, avastina, herceptina, OSI-906 y/o OSI-930. Para tratar cáncer pulmonar, es posible combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina, cisplatin, pemetrexed, Tarceva, PD0325901 y/o avastina.

Agentes terapéuticos adicionales que pueden ser combinados con un compuesto de la invención pueden ser consultados en Goodman y Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics” Décima Edición, Hardman, Limbird y Gilman o Physician’s Desk Reference, ambos incorporados en su totalidad al presente documento mediante referencia.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes revelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo del

estado a tratar. Por ende, en algunas modalidades uno o más compuestos de la invención son coadministrados con otros agentes según se describe anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento son administrados con el segundo agente simultáneamente o separadamente. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosis, administración simultánea en formas de dosis separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden ser formulados juntos en la misma forma de dosis y administrados simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden suministrarse simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención puede ser administrado apenas seguido por cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En algunas modalidades del protocolo de administración separado, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente son administrados con un tiempo intermedio de pocos minutos, pocas horas o pocos días.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a

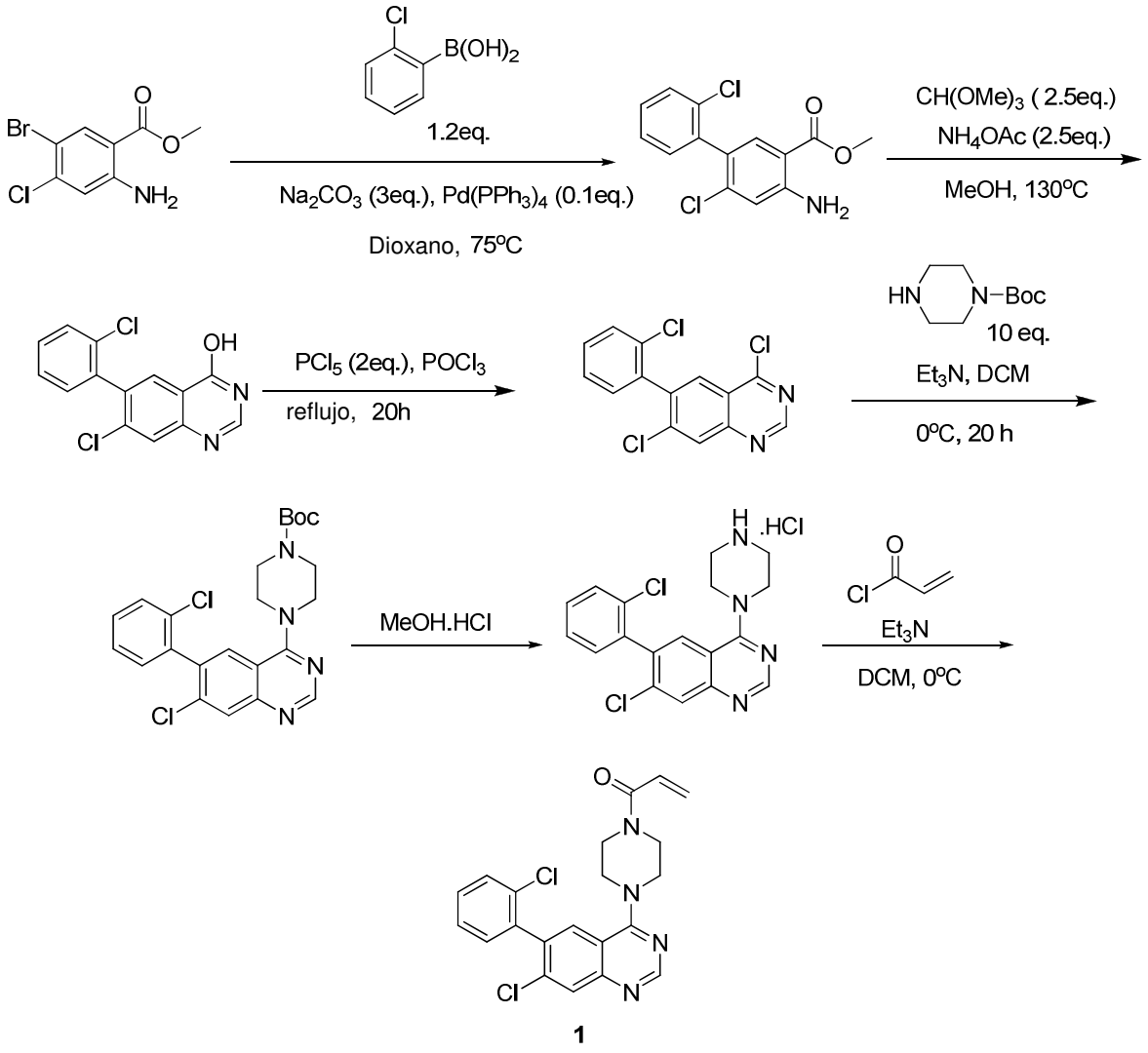
continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y métodos de preparación de los compuestos. Queda entendido que el alcance de la presente invención no está limitado por el alcance de los ejemplos y preparaciones siguientes. En los ejemplos siguientes y a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, las moléculas con un solo centro quiral, salvo que se observe de otro modo, existen como mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, salvo que se observe de otro modo, existen como mezcla racémica de diastereómeros. Se pueden obtener enantiómeros/diastereomeros sencillos mediante métodos conocidos por las personas capacitadas en la tecnología.

Ejemplos

Se proporcionan los ejemplos siguientes a modo de ejemplo. Se prepararon otros compuestos de la estructura (I) de conformidad con los procedimientos generales siguientes según se indica en la Tabla 1.

EJEMPLO 1

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**1**)



1

Se preparó el Compuesto 1 de conformidad con el Método A según se describe a continuación:

Metil 2-amino-5-(2-clorofenil)-4-clorobenzoato

Una mezcla de ácido metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (1.2 g, 4.54 mmol), 2-clorofenilborónico (0.85 g, 5.44 mmol), Na_2CO_3 (1.44 g, 13.61 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.52 g, 0.45 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (6 mL) fue llevada a agitación a 75ºC en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió

el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente (RT) y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/petróleo = 8 : 1) para obtener el producto deseado (1.22 g, 91% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-ol

Una mezcla de metil 2-amino-5-(2-clorofenil)-4-clorobenzoato (342 mg, 1.16 mmol), $CH(OMe)_3$ (306 mg, 2.89 mmol) y NH_4OAc (223 mg, 2.89 mmol) en MeOH (1 mL) en un tubo cerrado herméticamente fue llevada a agitación a 130°C durante 4.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con DCM y MeOH (40 : 1) para obtener el producto deseado (277 mg, 82% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 289.2 $[M - H]^-$.

4,7-Dicloro-6-(2-clorofenil)quinazolina

Una mezcla de 7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-ol (277 mg, 0.95 mmol), PCl_5 (397 mg, 1.90 mmol) y $POCl_3$ (16 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 20 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.19 g) en forma de aceite oscuro el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-Butil-4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 4,7-Dicloro-6-(2-clorofenil)quinazolina (1.19 g) fue agregado a la mezcla de *terc-butil* piperazin-1-carboxilato (5 g, 26.9 mmol) y Et_3N (7.76 g, 76.8 mmol) en DCM (200 mL) a 0 °C y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a la misma temperatura durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua (500 mL) y salmuera (100 mL y seguidamente se agregó diclorometano (DCM) (200 mL). Se filtró la mezcla a través de papel de filtro. Se separó la capa orgánica, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con DCM y MeOH (30 : 1) para obtener el producto deseado (184 mg, 42% de rendimiento, 2 pasos) en forma de aceite amarillo claro. ESI-MS *m/z*: 459.3 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

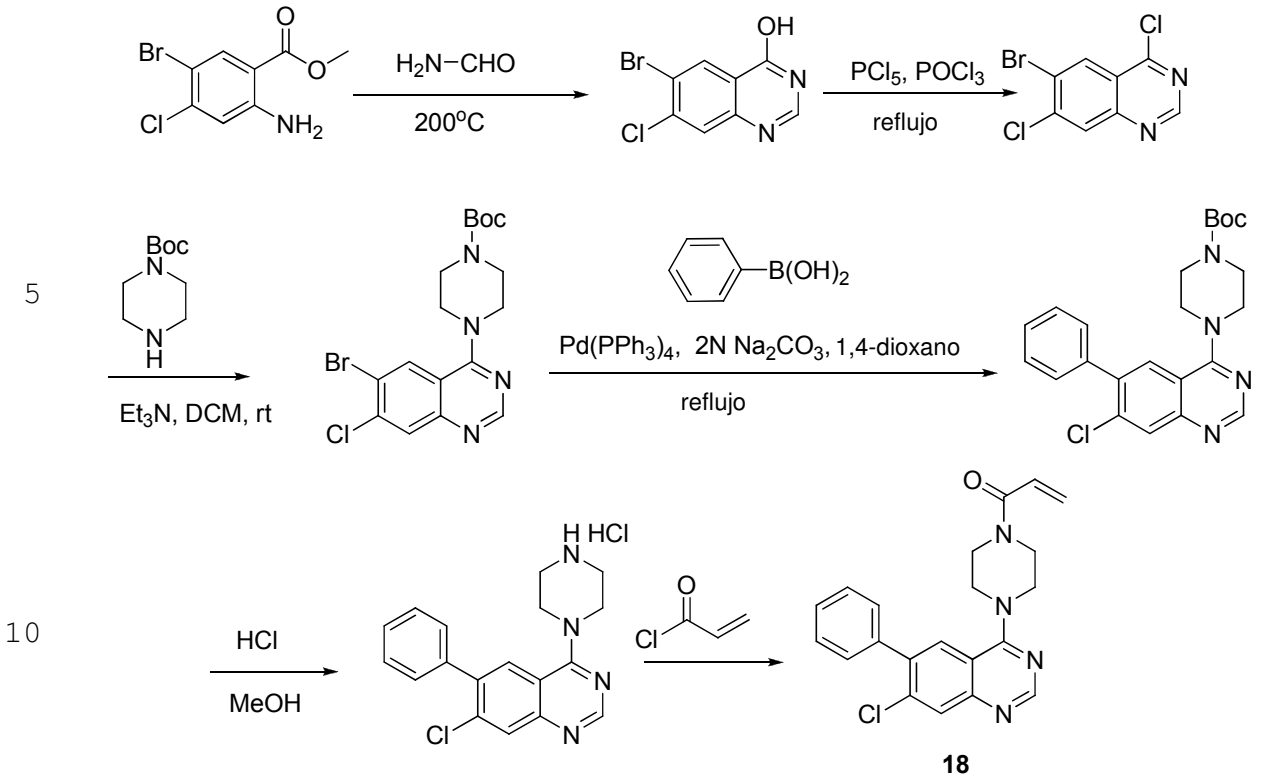
Una mezcla de tertbutilo-4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (184 mg, 0.40 mmol) y HCl en MeOH (20 mL) fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (176 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (1)

El crudo obtenido anteriormente 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (176 mg) fue disuelto en Et_3N (450 mg, 4.45 mmol) y DCM (30 mL) y enfriado hasta 0°C, cloruro de acrilolilo (44 mg, 0.49 mmol) en DCM (50 mL) fue agregado a la mezcla. Se permitió que la mezcla obtenida se calentara hasta RT y se realizó agitación a RT durante 1.5 h. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con DCM y MeOH (30 : 1) para obtener el producto deseado (82 mg, 50% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido amarillo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 413.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**18**)



Se preparó el Compuesto 18 de conformidad con el Método B según se describe a continuación:

6-Bromo-7-cloroquinazolin-4-ol

Una mezcla de metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (1 g, 3.95 mmol) y NH_2CHO (20 mL) fue llevada a agitación a 200°C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se apagó con agua. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración se realizó el secado *in vacuo* para obtener el producto deseado (669 mg, 66% de rendimiento) en forma de sólido marrón.

6-Bromo-4,7-Dicloroquinazolina

Una mezcla de 6-bromo-7-cloroquinazolin-4-ol (669 mg, 2.59 mmol), PCl_5 (1.6 g, 7.78 mmol) y $POCl_3$(15 mL) fue

llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado en forma de aceite oscuro el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-Butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 6-bromo-4,7-Dicloroquinazolina fue agregado a la mezcla de terc-butil piperazin-1-carboxilato (4.82 g, 25.9 mmol) y Et_3N (2.62 g, 25.9 mmol) en DCM (70 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h y seguidamente fue enfriada bruscamente con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con DCM, se lavó con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con etil acetato y éter de petróleo (4: 1) para obtener el producto deseado (631 mg, 57% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido amarillo. ESI-MS *m/z* : 429.3 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de *terc*-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.47 mmol), ácido fenilborónico (115 mg, 0.94 mmol), solución Na_2CO_3

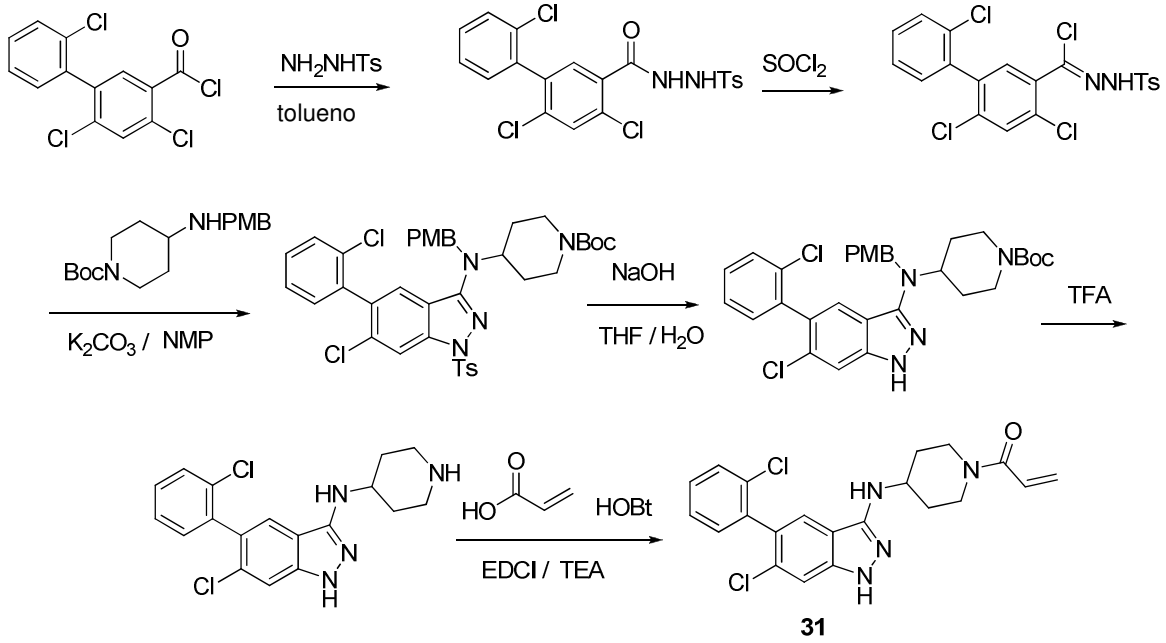
(2.0 M, 0.71 mL, 1.41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (109 g, 0.094 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato y seguidamente se lavó con H_2O y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con etil acetato y éter de petróleo (1 : 4) para obtener el producto deseado (120 mg, 60% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. ESI-MS *m/z* : 425.4 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de *terc-butil* 4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 5H), 6.58 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.4, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 379.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 3

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (**31**)



Se preparó el Compuesto 31 de conformidad con el Método C según se describe a continuación:

4-metil-N'-(2',4,6-triclorobifenilcarbonil)bencensulfonohidrazida

A una solución agitada de 2',4,6-triclorobifenil-3-carbonil cloruro (5.5 g) en tolueno a RT, se agregó NH_2NHTs (3.8 g, 20.3 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 75°C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante filtración, se realizó el secado *in vacuo* para obtener el producto deseado (6 g, 75% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

cloruro de 2',4,6-Tricloro-N'-tosilbifenil-3-carbohidrazonoil

Una solución de 4-metil-N'-(2',4,6-triclorobifenilcarbonil)bencensulfonohidrazida (2.3 g, 4.5

mmol) en $SOCl_2$ (5.8 g, 45 mmol) fue llevada a agitación a 75°C durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó éter de petróleo. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 1 h. Se recogió el precipitado mediante filtración se realizó el secado *in vacuo* para obtener el producto deseado (1.6 g, 67% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc-Butil 4-((6-cloro-5-(2-clorofenil)-1-tosil-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato

A una solución agitada de 2',4,6-tricloro-N'-tosilbifenil-3-carbohidrazonoil cloruro (1.6 g, 3.4 mmol) en 100 mL de NMP a RT, se agregó terc-butil 4-(4-metoxibencilamino)piperidin-1-carboxilato (1.1 g, 3.4 mmol) seguido de K_2CO_3 (1.4 g, 10.2 mmol). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a 40°C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1 – 20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (550 mg, 23% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc-butil 4-((6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butil 4-((6-cloro-5-

(2-clorofenil)-1-tosil-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato (550 mg, 0.75 mmol) en THF (20 mL) y agua (5 mL) a RT, se agregó NaOH (75 mg, 1.87 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo de un día para otro. La mezcla de reacción fue enfriada hasta RT y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1 – 10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (100 mg, 23% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 581.5 $[M + H]^+$.

6-Cloro-5-(2-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-amina

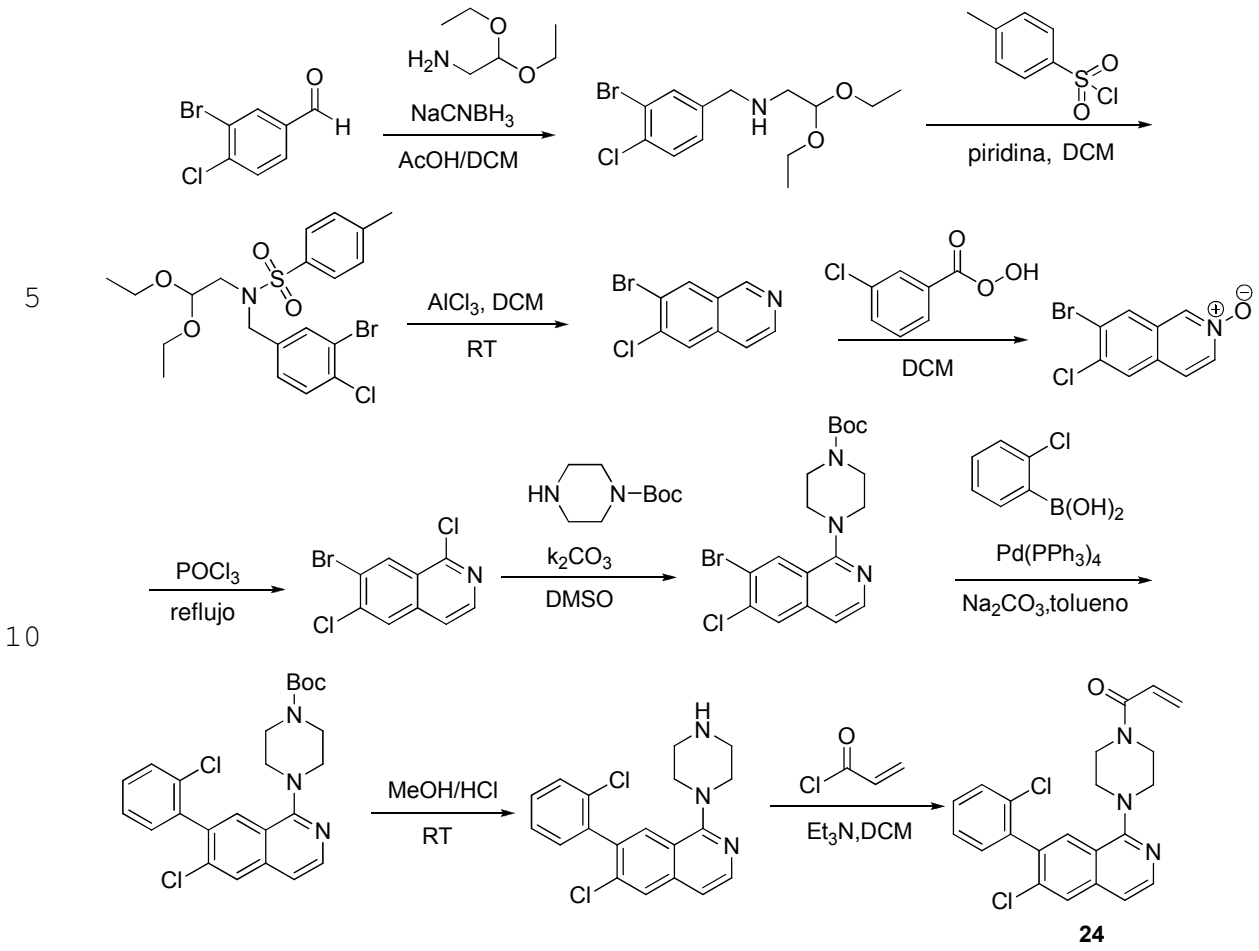
Una solución de terc-butil 4-((6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato (100 mg, 0.17 mmol) en 5 mL de TFA fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta RT y seguidamente se dividió entre solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (62 mg) en forma de sólido amarillo. Se usó directamente el producto crudo en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-(4-(6-Cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de ácido acrílico (12.4 mg, 0.17 mmol) en 5 mL de DMF a RT, 6-cloro-5-(2-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-amina (62 mg, 0.17 mmol), HOBT (30 mg, 0.22 mmol), EDCI (42 mg, 0.22 mmol) y TEA (52 mg, 0.51 mmol) fueron agregados en secuencia. La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se dividió la mezcla entre salmuera y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (2 mg, 3% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ: 11.67 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.07 (dd, *J* = 2.5.16.7 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.23(d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 415.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 4

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**24**)



Se preparó el Compuesto 24 de conformidad con el Método D según se describe a continuación:

N-(3-Bromo-4-clorobencil)-2,2-dietoxietanamina

A una solución de 3-bromo-4-clorobenzaldehído (10.0 g, 45 mmol) y 2,2-dietoxietanamina (6.68 g.50 mmol) en 200 mL de DCM a RT, se agregó 0.5 mL de AcOH y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 30 min. A esta mezcla, se agregó $NaCNBH_3$ (8.1 g, 135 mmol) en porciones y seguidamente se realizó agitación a RT de un día para otro. La mezcla de

reacción fue dividida en porciones de agua y DCM. Se lavó la capa orgánica con agua (80 mL x 2) y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (11 g, 72% de rendimiento) en forma de aceite. Se usó directamente el producto crudo obtenido en el paso siguiente sin purificación adicional.

N-(3-Bromo-4-clorobencil)-2,2-dietoxi-N-tosiletanamina

A una solución de N-(3-bromo -4-clorobencil)-2,2-dietoxietanamina (11 g, 33 mmol) en 100 mL de DCM, se agregó piridina (10 mL) y la mezcla obtenida fue enfriada hasta 0 °C. A esta mezcla, se agregó en gotas una solución de cloruro de 4-metilobencen-1-sulfonilo (6.8 g, 36 mmol) en 50 mL de DCM se agregó en gotas. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta RT y se continuó la agitación hasta terminar la conversión. Se lavó dos veces la mezcla de reacción con solución acuosa de HCl (2 M), solución de bicarbonato de sodio y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5-20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (12.5 g, 78% de rendimiento). E**SI-MS** *m/z*: 490.2

$[M+H]^+$.

7-Bromo-6-cloroisoquinolina

Se suspendió $AlCl_3$ (14.9 g) en DCM a RT, se agregó una solución deN-(3-bromo-4-clorobencil)-2,2-dietoxi-N-tosiletanamina (11.0 g, 22.5 mmol) en 75 mL de DCM y la mezcla obtenida fue agitada de un día para otro. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con DCM. Se realizó el secado de la capa orgánica combinada con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10-40% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (5 g, 92.5% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS***m/z*: 242 $[M+H]^+$.

Óxido de 7-Bromo-6-cloroisoquinolina

A una solución de 7-bromo-6-cloroisoquinolina (5.5 g, 22.8 mmol) en 100 mL de DCM a RT, se agregó ácido m-cloroperbenzoico (70%, 5.88 g, 34.2 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se retiró el precipitado por filtración y se enjuagó con DCM. Se lavó el filtrado con solución de bicarbonato de sodio. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM. Se secó la capa orgánica combinada con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (4.6 g, 79% de

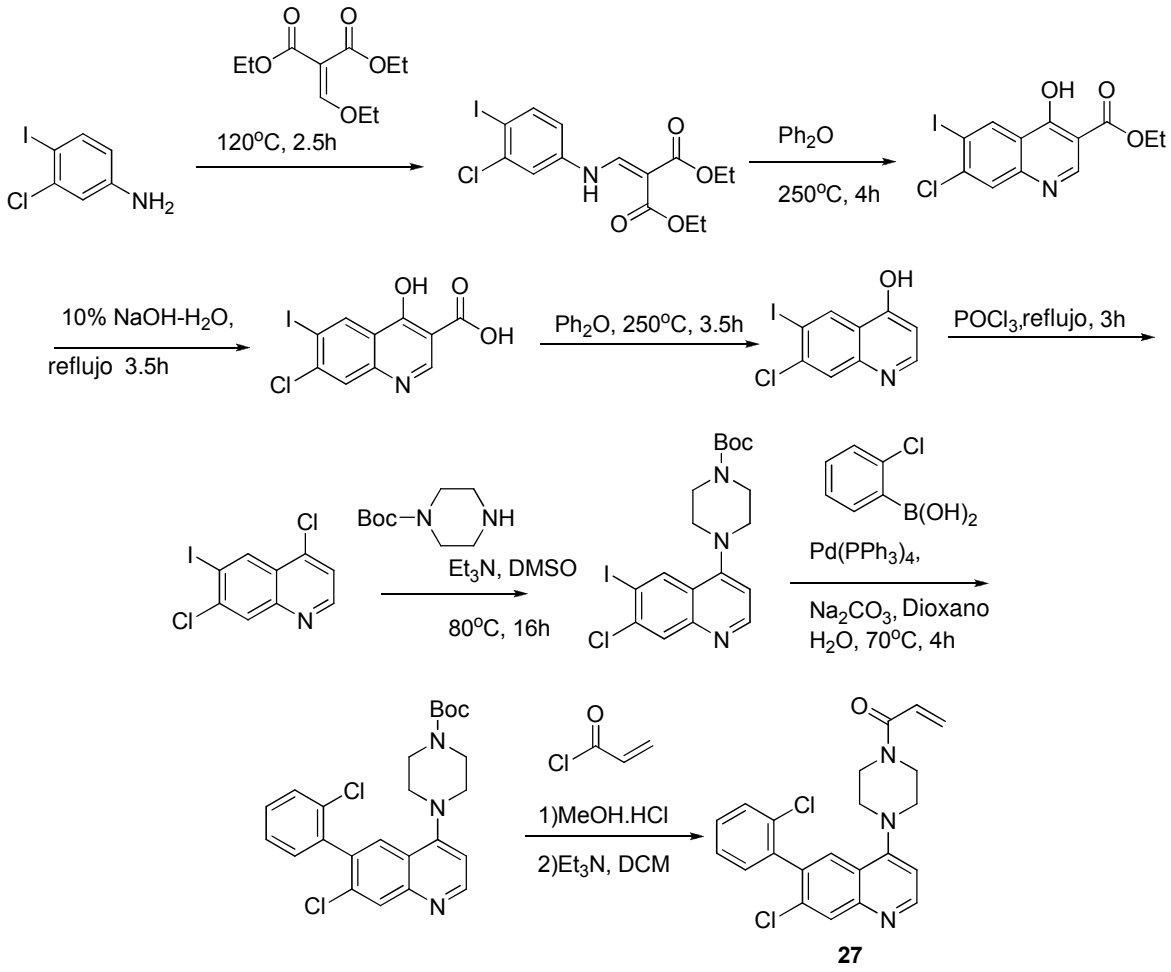
rendimiento). Se usó directamente el producto crudo en el paso siguiente sin purificación adicional. E**SI-MS** *m/z*: 258.2 $[M+H]^+$.

1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de óxido de 7-Bromo-6-cloroisoquinolina en cinco pasos siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.22-8.21 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 5 H), 6.87 (dd, *J* = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.37 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 412.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 5

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**27**)



Se preparó el Compuesto 27 de conformidad con el Método E según se describe a continuación:

Dietil 2-((3-cloro-4-yodofenilamino)metilen)malonato

Se mezcló 3-Cloro-4-yodoanilina (3.0 g, 11.8 mmol) y dietil 2-(etoximetilen)malonato (12.78 g, 59.2 mmol) en un matraz de un solo cuello 100 mL y la mezcla obtenida fue calentada hasta 120°C y agitada durante 2.5 h. Se permitió el

enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10–20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (3.93 g) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z* : 422.1 $[M - H]^-$.

Etil 7-cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxilato

Se suspendió (E)-dietil 2-(((3-cloro-4-yodofenil)imino)metil) malonato (2.0 g, 4.73 mmol) en 30 mL de Ph_2O. La mezcla fue llevada a agitación a 250 °C durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó 100 mL de éter de petróleo. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo (100 mL) para obtener el producto deseado (1.20 g) en forma de sólido blanco.

Ácido 7-Cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxílico

Se suspendió etil 7-cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxilato (1.2 g, 3.18 mmol) en solución acuosa NaOH 10% (50 mL). La mezcla fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3.5 h. Se disolvió lentamente el sólido blanco en Solución NaOH. Después que la mezcla se convirtió en una fase incolora, se mantuvo el calentamiento durante 1 h adicional. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se separó el sólido blanco. Se acidificó la mezcla con HCl para ajustar el pH en 2. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo

para obtener el producto deseado (1.13 g) en forma de sólido blanco.

7-Cloro-6-yodoquinolin-4-ol

Se suspendió ácido 7-Cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxílico (1.134 g, 3.25 mmol) en 40 mL de Ph_2O. La mezcla fue llevada a agitación a 250°C durante 3.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se agregó 100 mL de éter de petróleo. Se recogió el sólido mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo para obtener el producto deseado (0.92 g) en forma de sólido blanco.

4,7-Dicloro-6-yodoquinolina

Se disolvió 7-Cloro-6-yodoquinolin-4-ol (591 mg, 1.94 mmol) en 40 mL de $POCl_3$ y la mezcla fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se vertió el residuo en una solución de Et_3N (2.93 g, 29.03 mmol, 15 eq.) en 40 mL de DCM a 0°C. Se dividió la mezcla entre etil acetato y salmuera. Se secó la capa orgánica y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (40% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (895 mg) en forma de sólido. ESI-MS *m/z*: 323.9 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-yodoquinolin-4-il)piperazin-1-

carboxilato

Se mezcló 4,7-Dicloro-6-yodoquinolina (200 mg, 0.62 mmol) con terc-butil piperazin-1-carboxilato (172 mg, 0.93 mmol) y Et_3N (250 mg, 2.47 mmol) en 15 mL DMSO. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C en atmósfera de argón durante 16 h. Se vertió la mezcla en 250 mL de agua y 50 mL de salmuera y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (20-30% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (132 mg). ESI-MS *m/z*: 374.2 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Se mezcló terc-butil 4-(7-cloro-6-yodoquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (130 mg, 0.28 mmol) con ácido (2-clorofenil)borónico (109 mg, 0.33 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0.028 mmol) y Na_2CO_3 (88 mg, 0.83 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL). La mezcla fue llevada a agitación a 70°C en atmósfera de argón durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30-40% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el

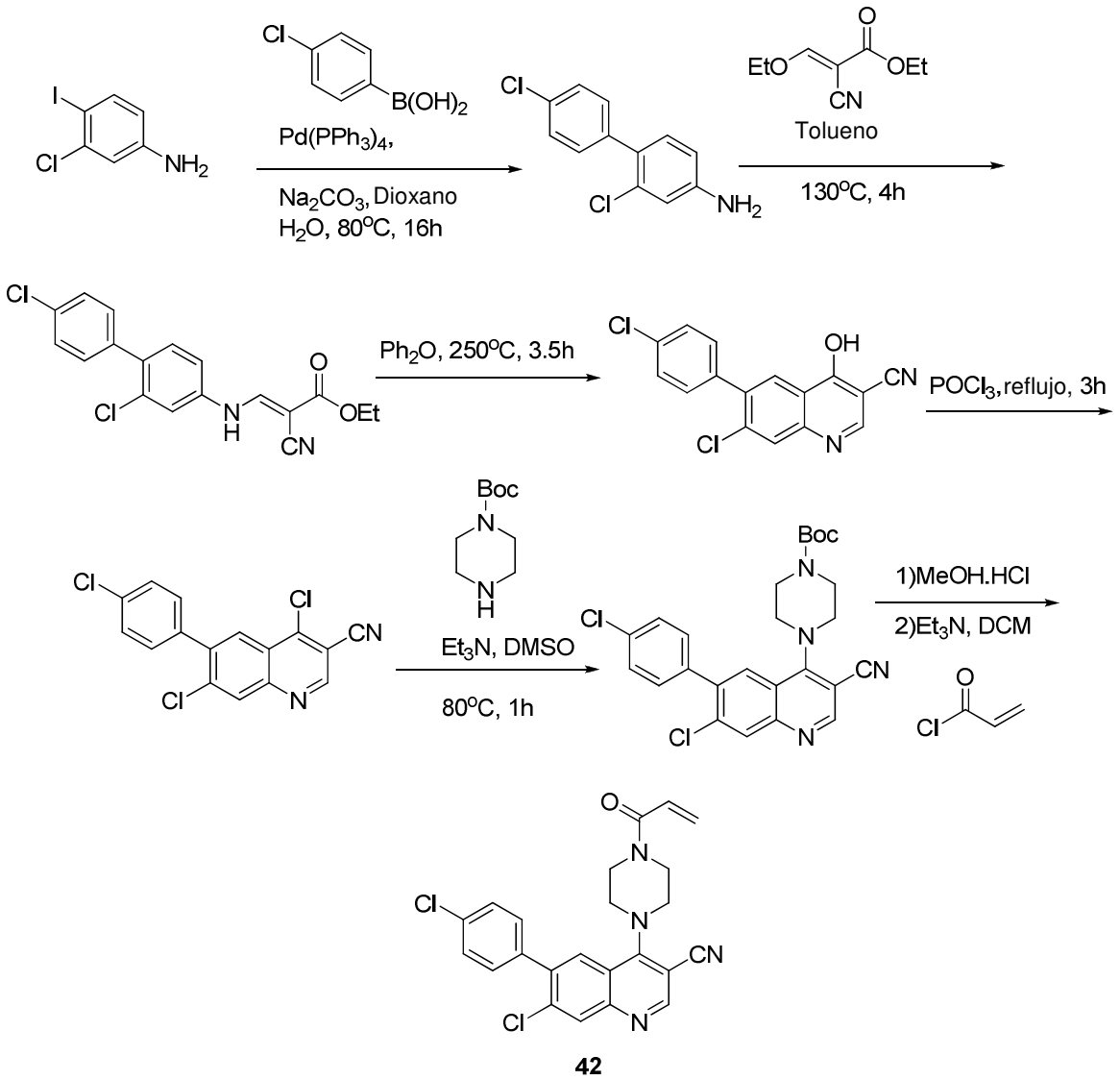
producto deseado (100 mg). ESI-MS *m/z*: 458.3 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió terc-butil 4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.22 mmol) en solución MeOH-HCl 20% (20 mL). La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para producir una sal sólida amarilla (124 mg). La sal amarilla (124 mg, 0.32 mmol) fue disuelta en 30 mL de DCM en presencia de Et_3N (191 mg, 1.89 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0 °C y seguidamente una solución de cloruro de acrilolilo (32 mg, 0.35 mmol) en DCM (2 mL) se agregó en gotas. La mezcla fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50-100% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (35 mg). RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.78-8-79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H). ESI-MS *m/z*: 412.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 6

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinolin-3-carbonitrilo (**42**)



42

Se preparó el Compuesto 42 de conformidad con el Método G según se describe a continuación:

3-Cloro-4-(4-clorofenil)bencenamina

Una mezcla de 3-cloro-4-yodobencenamina (500 mg, 1.97 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (324 mg, 2.07 mmol), Na_2CO_3 (627 mg, 5.92 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (228 mg, 0.20 mmol) en 1,4-dioxano (21 mL) y H_2O (4 mL) fue llevada a agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el

enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato / éter de petróleo = 5/1) para obtener el producto deseado (424 mg, 91% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

(E)-Etil 3-(3-cloro-4-(4-clorofenil)-fenilamino)-2-cianoacrilato

Una mezcla de 3-cloro-4-(4-clorofenil)bencenamina (250 mg, 1.05 mmol) y (E)-etil 2-ciano-3-etoxiacrilato (186 mg, 1.10 mmol) fue llevada a agitación a 100°C durante 2 h y seguidamente a 130°C durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se trituró el residuo con etil acetato para obtener el producto deseado (219 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 359.1 $[M-H]^-$.

7-cloro-6-(4-clorofenil)-4-hidroxiquinolin-3-carbonitrilo

Una mezcla de (E)-Etil-3-(3-cloro-4-(4-clorofenil)-fenilamino)-2-cianoacrilato (219 mg, 0.608 mmol) en Ph_2O (8 mL) fue llevada a agitación a 253°C durante 4 h. La mezcla fue enfriada hasta RT y se vertió en éter de petróleo (20 mL). Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con éter de petróleo (50 mL x 2) para obtener el producto deseado (65 mg, 34% de rendimiento) en forma de sólido marrón.

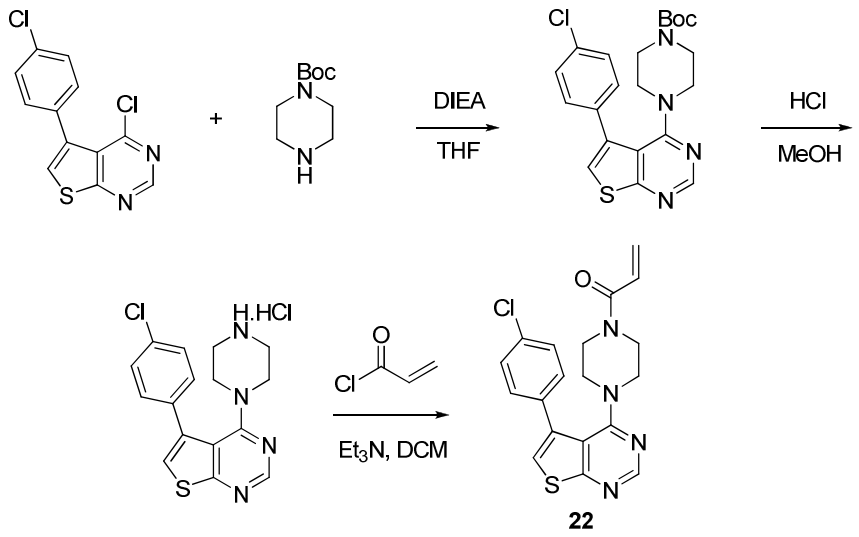
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-(4-

clorofenil)quinolin-3-carbonitrilo

Se preparó el compuesto titular a partir de 7-cloro-6-(4-clorofenil)quinolin-4-ol en cuatro pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 4H), 6.88 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 8H). ESI-MS *m/z* : 437.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 7

Síntesis de 1-(4-(5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**22**)



22

Se preparó el Compuesto 22 de conformidad con el Método H según se describe a continuación:

terc-butil 4-(5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una solución de 4-cloro-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-

d]pirimidina (180 mg, 0.64 mmol), terc-butil piperazin-1-carboxilato (119 mg, 0.64 mmol) y diisopropilo amina en THF (6 mL) fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se dividió la mezcla entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

clorhidrato de 5-(4-Clorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina

A una suspensión de terc-butil 4-(5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato obtenida del paso previo en 1,4-dioxano (10 mL) y MeOH (5 mL), se agregó una solución deHCl en 1,4-dioxano (4 M, 1.0 mL). La mezcla fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se usó directamente el residuo en el paso siguiente sin purificación adicional.

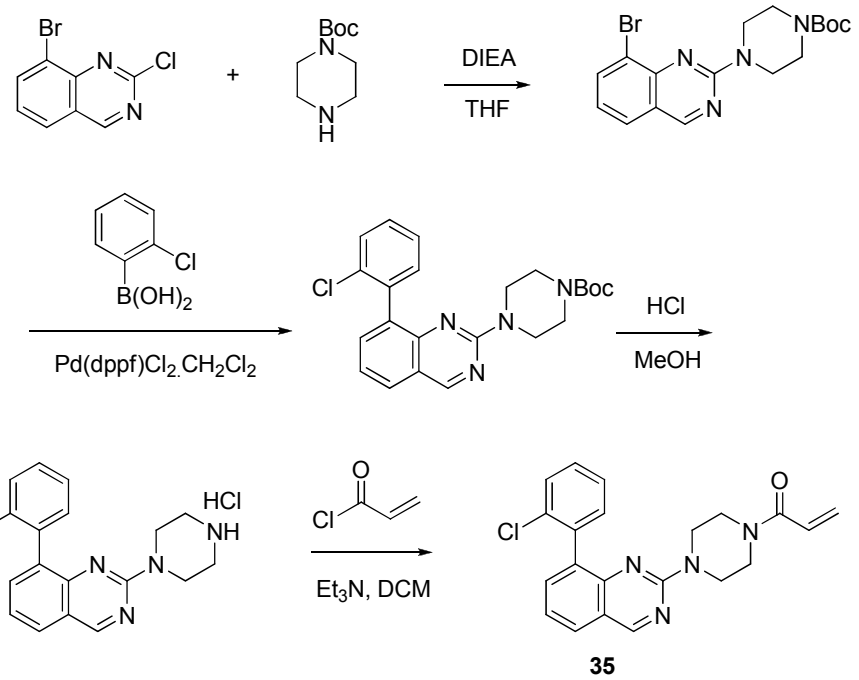
1-(4-(5-(4-Clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de clorhidrato de 5-(4-Clorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina obtenida anteriormente en DCM (10 mL) a 0°C, se agregó Et_3N (0.2 mL) seguido de cloruro de acrilolilo. Se permitió que la mezcla obtenida se calentara hasta RT y se agitó durante 1 h. Se dividió la mezcla entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo por

medio de Isolera One (cartucho de sílice, 0–60% etil acetato / hexanos) para obtener el producto deseado (27.5 mg). RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.64 (s, 1H), 7.35–7.48 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.42–6.60 (m, 1H), 6.26 (d, *J* = 24 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.10–3.35 (m, 8 H). **ESI-MS** *m/z*: 385.0 $[M+H]^+$

EJEMPLO 8

Síntesis de 1-(4-(8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**35**)



35

Se preparó el Compuesto 35 de conformidad con el Método I según se describe a continuación:

terc-butil 4-(8-bromoquinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato

Se preparó el compuesto titular a partir de 8-bromo-2-cloroquinazolina de conformidad con el procedimiento descrito en el Paso 1 en el Ejemplo 7.

terc-butil 4-(8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(8-bromoquinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato (250 mg, 0.64 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (110 mg, 1.1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (50 mg) en una mezcla de 1,4-dioxano (6 mL) y solución $NaHCO_3$ saturada (3 mL) fue llevada a agitación a 100°C durante 1 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo por medio de Isolera One (cartucho de sílice, 0-60% etil acetato /hexanos) para obtener el producto deseado.

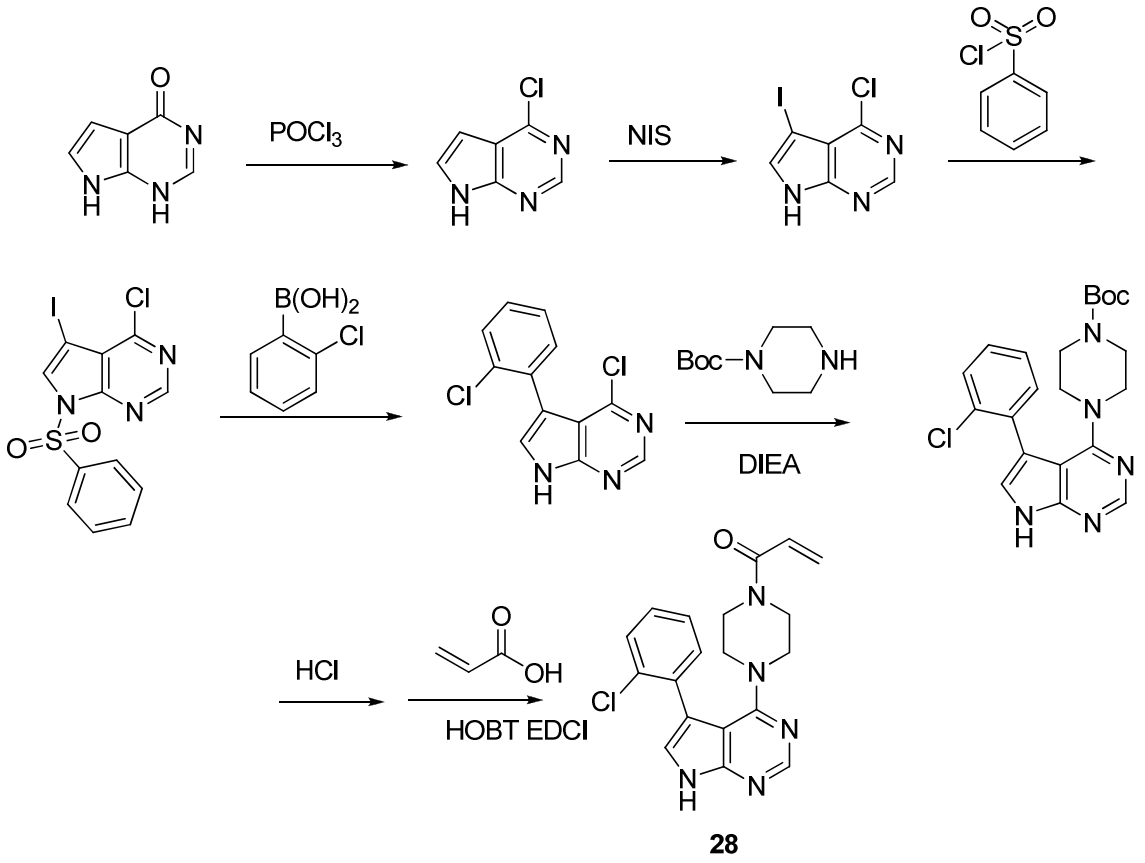
1-(4-(8-(2-Clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en pasos 2 y 3 en el Ejemplo 7. RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 4H), 6.58 (dd, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 3.8-3.9 (br., 4H), 3.68-3.78 (br., 2H), 3.55-3.62 (br., 2H). **ESI-MS** *m/z*:

379.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

Síntesis de 1-(4-(5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**28**)



28

Se preparó el Compuesto 28 de conformidad con el Método J según se describe a continuación:

4-Cloro-7H-pirrolo[2,3]pirimidina

Una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(7H)-ona (2.5 g. 18.6 mmol) en 46 mL de $POCl_3$ fue llevada a agitación hasta reflujo durante 5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y

seguidamente se concentró *in vacuo* para retirar la cantidad excedente de $POCl_3$. Se agregó hielo al residuo y la mezcla fue llevada a agitación a RT durante 10 min. Se extrajo la capa acuosa con dietil éter. Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (1.5 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

4-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3]pirimidina

Se mezcló 4-Cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1.8 g 11.9 mmol) y *N*-yodosuccinamida (3g, 13.1 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se secó el matraz en alto vacío durante 5 h y seguidamente se rellenó con argón. A esta mezcla, se agregó DMF seco (100 mL) y la mezcla obtenida fue agitada en la oscuridad durante 20 h. La reacción se apagó con metanol y se concentró *in vacuo*. Se diluyó el residuo con 150 mL de DCM y se lavó con agua (200 mL), sulfito de sodio acuoso saturado (200 mL) y salmuera (100 mL). Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50% etil acetato / hexanos) para obtener el producto deseado (3.1 g, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 279.5 $[M + H]^+$.

4-Cloro-5-yodo-7bencensulfonil-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-

pirrolo[2,3]pirimidina (280 mg, 1 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C, se agregó NaH (60%, 52 mg, 1.3 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min. A esta mezcla, se agregó bencenocloruro de sulfonilo (194 mg, 1.1 mmol). La mezcla fue agitada seguidamente a RT durante 2 h. Se dividió la mezcla entre etil acetato y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (300 mg, 71.6% de rendimiento).

4-Cloro-5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-5-yodo-7bencensulfonil-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300 mg, 0.71 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (167 mg, 1.07 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL), se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg) y Na_2CO_3 (227 mg, 2.14 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 80°C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (120 mg, 63% de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 262.2 $[M - H]^-$.

terc-butil-4-(5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato

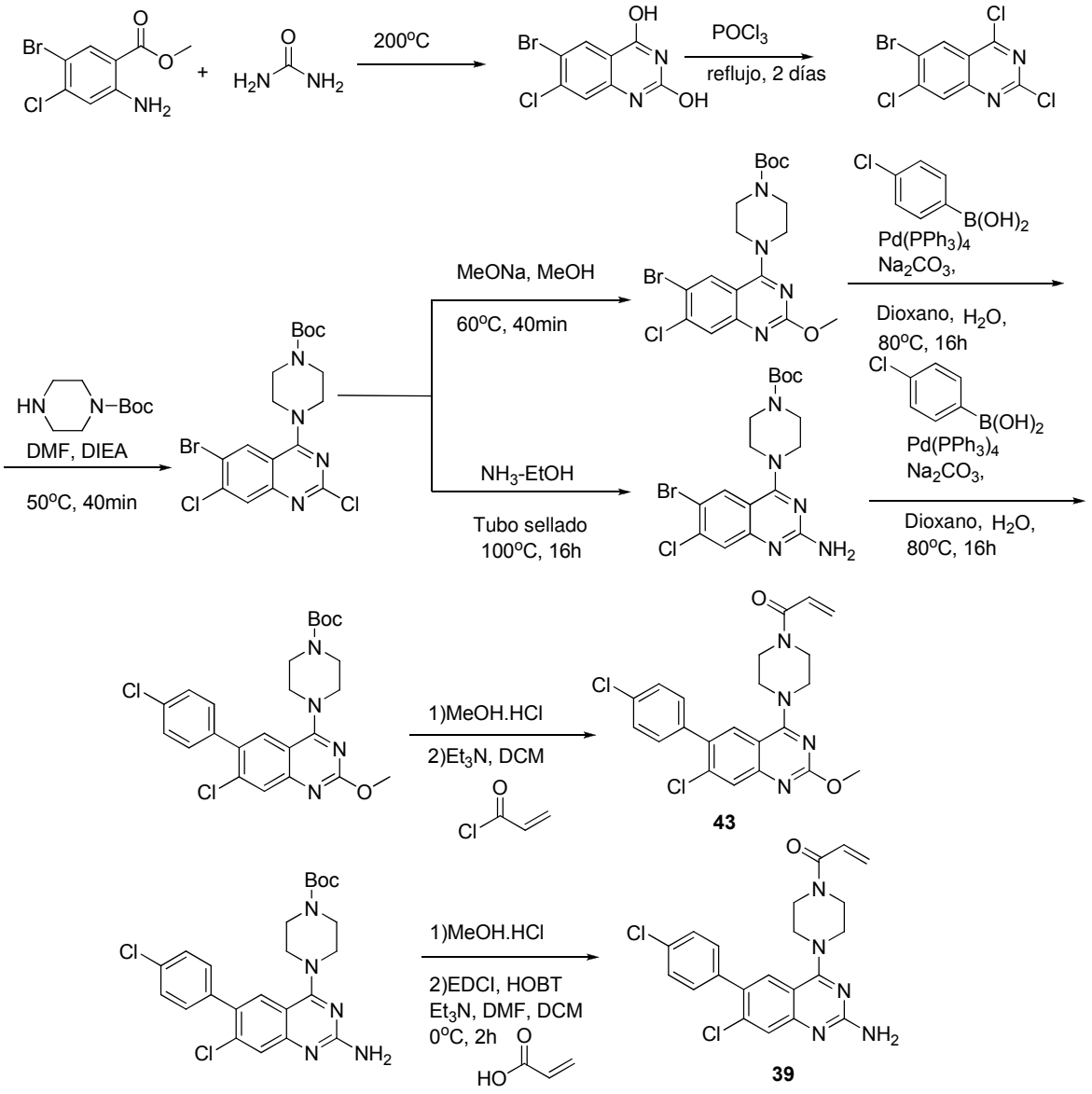
A una solución de 4-cloro-5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (120 mg, 0.45 mmol) y terc-butil piperazin-1-carboxilato (254 mg, 1.36 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se agregó DIEA (293 mg, 2.27 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 100°C de un día para otro. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (120 mg, 64% de rendimiento).

1-(4-(5-(2-Clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil-4-(5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.5 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (s, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.4 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 368.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 10

Síntesis de 1-(4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**39**) y 1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**43**)



Se prepararon los Compuestos 39 y 43 de conformidad con el Método F según se describe a continuación:

6-Bromo-7-cloroquinazolina-2,4-diol

Una mezcla de metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (3.0 g, 11.34 mmol) y urea (1.36 g, 22.68 mmol, 2 eq.) fue llevada a agitación a 200 ºC durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se

trituró con etil acetato, se realizó el secado para obtener el producto deseado (2.39 g) en forma de sólido marrón.

6-Bromo-2,4,7-tricloroquinazolina

La mezcla de 6-bromo-7-cloroquinazolina-2,4-diol (1.1 g, 6.79 mmol) en 30 mL de $POCl_3$ fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 días. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para retirar $POCl_3$. Se vertió el residuo en una solución deEt_3N (13.7 g, 20 eq.) en 30 mL de DCM a 0°C. Se dividió la mezcla entre etil acetato y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (5–10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (474 mg) en forma de sólido amarillo.

terc-Butil-4-(6-bromo-2,7-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil piperazin-1-carboxilato (123 mg, 0.66 mmol) en DMF (10 mL) a RT, DIEA (94 mg, 0.72 mmol) se agregó seguido de 6-bromo-2,4,7-tricloroquinazolina (206 mg, 0.66 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50°C durante 40 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice

(5% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (222 mg) en forma de sólido amarillo. ESI-MS *m/z* : 463.2 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de NaOMe (26 mg, 0.476 mmol) en MeOH (20 mL), se agregó terc-butil-4-(6-bromo-2,7-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (110 mg, 0.238 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 60°C en atmósfera de argón durante 40 min. La mezcla fue enfriada bruscamente con agua (1.0 mL) y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10-20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (55 mg) en forma de sólido amarillo. ESI-MS *m/z* : 459.2 $[M + H]^+$.

terc-Butil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

La mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (85 mg, 0.19 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (35 mg, 0.22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0.019 mmol), Na_2CO_3 (60 mg, 0.56 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (2 mL) fue llevada a agitación a 80°C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna

instantánea en gel de sílice (10–20% etil acetato / éter de petróleo) seguido de TLC preparatoria para obtener el producto deseado (100 mg) en forma de sólido blanco. ESI–MS *m/z*: 489.4 $[M + H]^+$.

1–(4–(7–Cloro–6–(4–clorofenil)–2–metoxiquinazolin–4–il)piperazin–1–il)prop–2–en–1–ona

Se disolvió terc–Butil–4–(7–cloro–6–(4–clorofenil)–2–metoxiquinazolin–4–il)piperazin–1–carboxilato (100 mg, 0.20 mmol) en 20 mL de solución de metanol HCl 20%. La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 1 h y seguidamente se concentró *in vacuo* para producir una sal sólida amarilla (90 mg).

El sólido amarillo anterior (90 mg, 0.21 mmol) fue disuelto en 30 mL de DCM con Et_3N (129 mg, 1.27 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y seguidamente se agregó en gotas a una solución de cloruro de acrilolilo (23 mg, 0.25 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min. Se vertió la mezcla en H_2O (100 mL), solución $NaHCO_3$ saturada (50 mL) y salmuera (50 mL) y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria seguida de HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (8 mg) en forma de sólido blanco. ESI–MS *m/z*: 443.2 $[M + H]^+$.

terc–Butil–4–(2–amino–6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperazin–1–carboxilato

La mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-2,7-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en solución saturada NH_3-EtOH (4 mL) en un tubo cerrado herméticamente fue llevada a agitación a 100 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (20-30% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (70 mg) en forma de sólido blanco.

terc-Butil-4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

La mezcla de terc-butil-4-(2-amino-6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (70 mg, 0.16 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (29 mg, 0.19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0.019 mmol) y Na_2CO_3 (50 mg, 0.48 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (2 mL) fue llevada a agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10-20% etil acetato / éter de petróleo) seguido de TLC preparatoria para obtener el producto deseado (70 mg) en forma de sólido rojo. ESI-MS *m/z* : 474.5$[M + H]^+$.

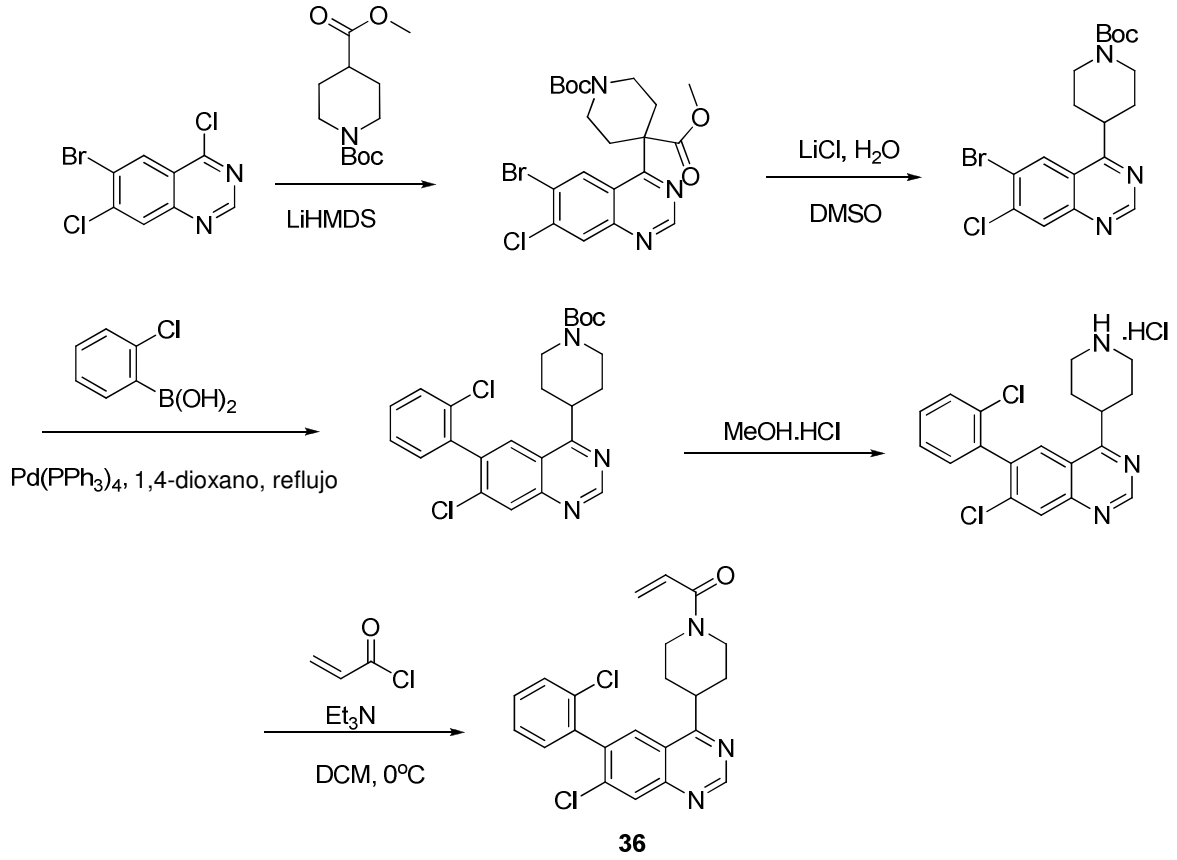
1-(4-(2-Amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió terc-butil-4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (70 mg, 0.15 mmol) en 20% HCl metanol solución (20 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla para obtener el producto deseado (70 mg) en forma de sal sólida amarillo.

La mezcla obtenida anteriormente de sólido amarillo (70 mg, 0.21 mmol), ácido acrílico (18 mg, 0.25 mmol), EDCI (73 mg, 0.381mmol) y HOBT (52mg, 0.381mmol) en 10 mL de DMF a 0°C, una solución de Et_3N (120 mg, 1.2 mmol) en DCM (2 mL) se agregó en gotas. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min y a RT durante 1.5h. Se vertió la mezcla en agua (100 mL), $NaHCO_3$ saturada. (50 mL) y salmuera (50 mL) y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (5 mg) en forma de sólido gris. ESI-MS *m/z*: 428.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 11

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (**36**)



36

Se preparó el Compuesto 36 de conformidad con el Método K según se describe a continuación:

1-terc-butil 4-metil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperidina-1,4-dicarboxilato

A una solución agitada de terc-butil metil piperidina-1,4-dicarboxilato (3.3 g, 13.5 mmol) en THF anhidroso (30 mL) a 0ºC en nitrógeno, LiHMDS (15 mL, 15 mmol) se agregó y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0ºC durante 1 h. A esta mezcla, se agregó una solución de 6-bromo-4,7-Dicloroquinazolina (748 mg, 2.7 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con agua

glacial y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1–10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (580 mg, 37% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc–butil 4–(6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperidin–1–carboxilato

A una solución de1–terc–butil 4–metil 4–(6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperidin–1,4–dicarboxilato (483 mg, 1.2 mmol) en DMSO (10 mL), se agregó LiCl (103 mg, 2.4 mmol) y agua (65 mg, 3.6 mmol) y la mezcla de oxidación fue llevada a agitación a 110°C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1–20% etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (170 mg, 33% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc–butil 4–(7–cloro–6–(2–clorofenil)quinazolin–4–il)piperidin–1–carboxilato

Una mezcla de terc–butil 4–(6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperidin–1–carboxilato (230 mg, 0.59

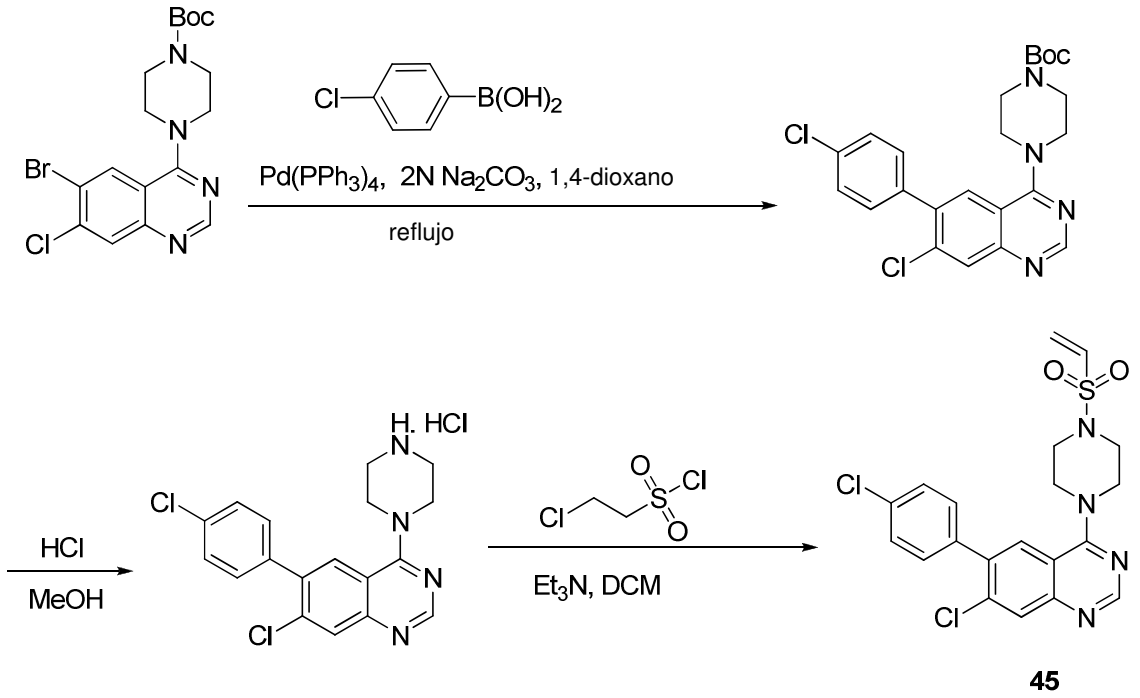
mmol), ácido 2-clorofenilborónico (138 mg, 0.88 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0.06 mmol) y Na_2CO_3 (188 mg, 106 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) en argón fue llevada a agitación a 100°C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-20% etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (160 mg, 65% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (45)

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperidin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H **(400** MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 12.1 Hz.1H), 1.72-1.93 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 410.35 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 12

Síntesis de 7-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)quinazolina (**45**)



45

Se preparó el Compuesto 45 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato y ácido 4-clorofenilborónico de conformidad con el procedimiento descrito en el Paso 4 en el Ejemplo 2.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una solución de terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 1.09 mmol) en HCl/MeOH (10 mL, 28.6 mmol) fue llevada a

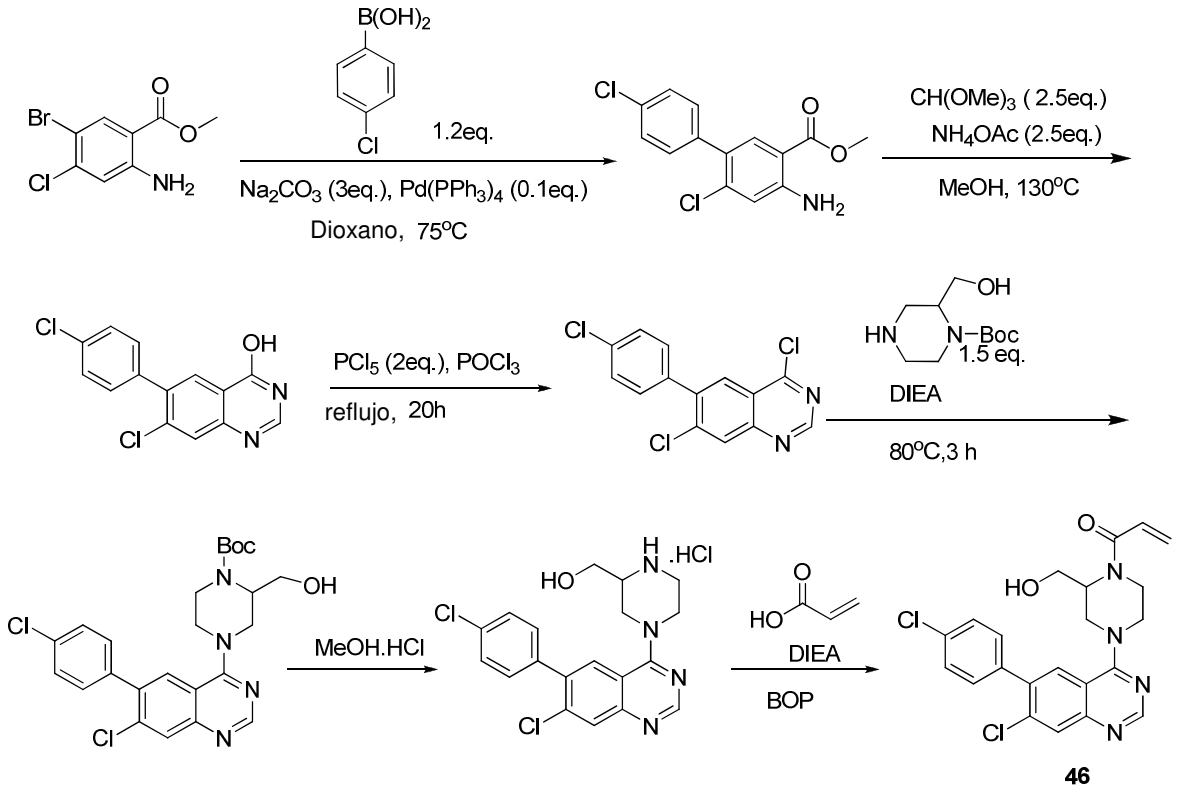
agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo.

7-Cloro-6-(4-clorofenil)-4-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)quinazolina

El producto crudo obtenido anteriormente fue disuelto con DCM (15 mL) y enfriado hasta 0°C. A esta mezcla, se agregó 2-cloroetanocloruro de sulfonilo (213.2 mg, 1.31 mmol) y Et_3N (1.5 mL, 10.9 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 10 min. La mezcla fue enfriada bruscamente con agua glacial y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (3 mg, 0.6% de rendimiento). RMN-^{1}H(400 M Hz, $CDCl_3$) δ: 8.78 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (dd, *J* = 10, 16.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 449.25 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 13

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



46

Se preparó el Compuesto 46 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina

Se preparó el compuesto titular a partir de 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 1, 2 y 3 en el Ejemplo 1.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil) quinazolina (200 mg, 0.464 mmol) fue agregado a la mezcla de terc-butil 2-

(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (210 mg, 0.968 mmol) y DIEA (418 mg, 3.24 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para obtener el producto deseado (110 mg, 35% de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. **ESI-MS** *m/z*: 498.9 $[M+H]^+$.

clorhidrato de (4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)metanol

Una mezcla de 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (110 mg, 0.225 mmol) y HCl en MeOH (10 mL, 28.6 mmol) fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (106 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

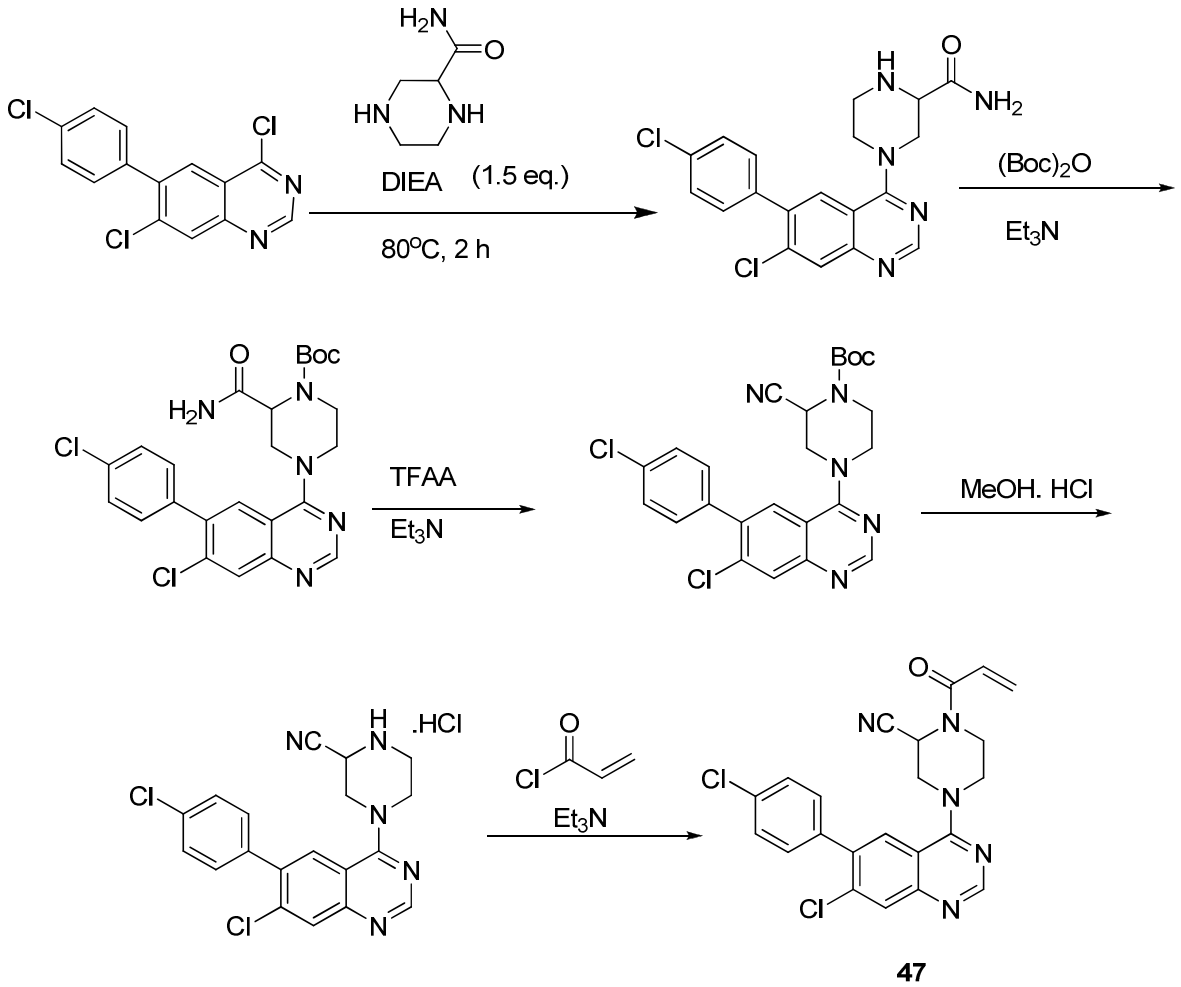
1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada del sólido amarillo obtenido anteriormente (106 mg, 0.225 mmol) en DMF (5

mL) a temperatura ambiente, ácido acrílico (19 mg, 0.27 mmol), se agregó BOP (149 mg, 0.338 mmol) y DIEA (203 mg, 1.58 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió la mezcla en solución $NaHCO_3$ acuosa saturada (50 mL) y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1) para obtener el producto deseado (20 mg, 20% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.2 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.7 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 2.5 (s, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 443.30 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 14

Síntesis de 1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo (**47**)



47

Se preparó el Compuesto 47 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Se agregó la 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina cruda (310 mg, 1 mmol) a la mezcla

de piperazin-2-carboxamida (249 mg, 1.5 mmol) y DIEA (645 mg, 5 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo.* Se usó el residuo en el paso siguiente sin purificación adicional. E**SI-MS** *m/z*: 402.3 $[M+H]^+$.

terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución del producto crudo obtenido anteriormente 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida en DCM (20 mL) a temperatura ambiente, se agregó Et_3N (152 mg, 1.5 mmol) y di-terc-butil bicarbonato (262 mg, 1.2 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para obtener el producto deseado (60 mg, 12% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 502.4 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (60 mg, 0.12 mmol) y Et_3N (48 mg, 0.48 mmol)

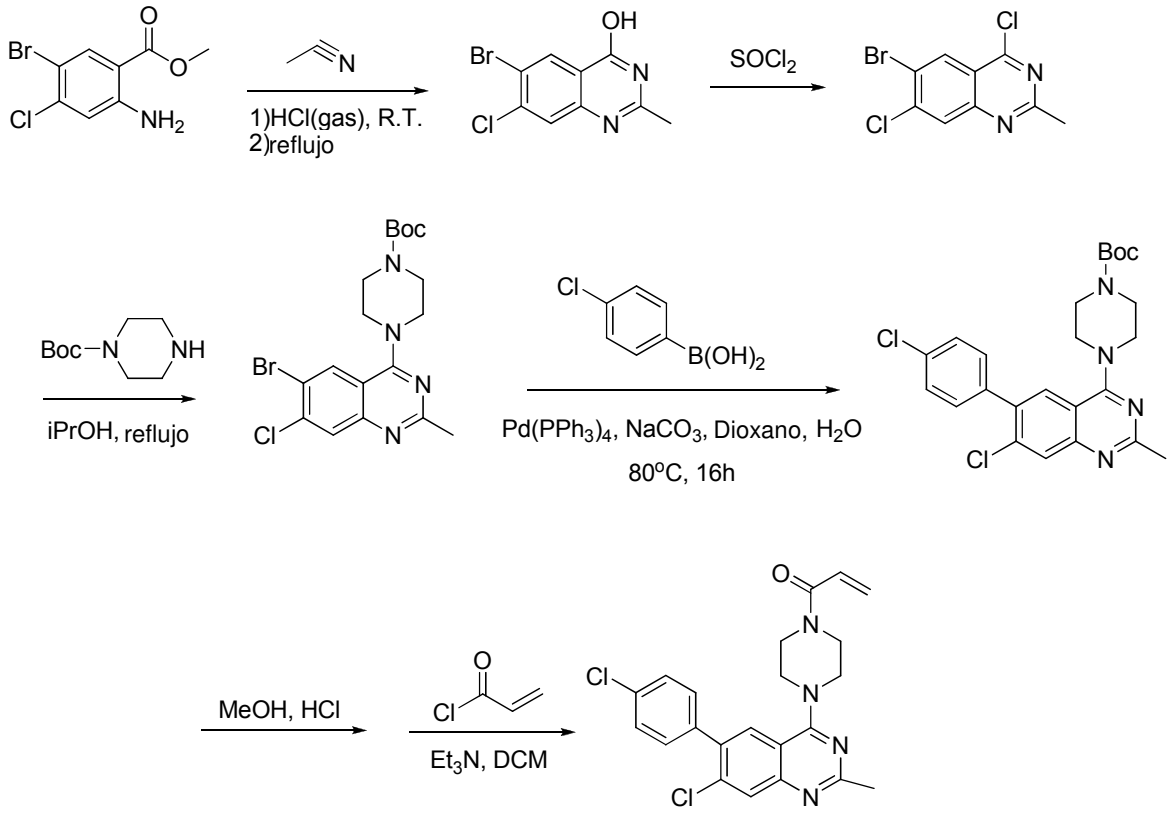
en DCM (20 mL) a 0°C, TFAA (50 mg, 0.24 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1) para obtener el producto deseado (50 mg, 86% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 484.4 $[M+H]^+$.

1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s.1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.3 (dd, *J* = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (s, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 438.25 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 15

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)-2-METILQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (50)



Se preparó el Compuesto 50 de conformidad con los procedimientos generales del Método M según se describe a continuación:

6-Bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-ol

A una solución de metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (1.0 g, 3.781 mmol) en MeCN (35 mL) a RT, se agregó cloruro de hidrógeno seco continuamente durante 20 min. La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y

se vertió en solución $NaHCO_3$ saturada. Se filtró el sólido blanco y se extrajo el filtrado con etil acetato. La torta de filtro y la capa orgánica fueron combinadas y se realizó el secado con Na_2SO_4, se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.62 g) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z* : 273.3 $[M + H]^+$.

6-Bromo-4,7-Dicloro-2-metilquinazolina

La mezcla de 6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-ol (500 mg, 1.828 mmol) en 30 mL de $SOCl_2$ fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo a través de cromatografía de sílice (5-10 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (180 mg, 34 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil piperazin-1-carboxilato (76 mg, 0.410 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) a RT, se agregó 6-bromo-4,7-Dicloro-2-metilquinazolina (60 mg, 0.205 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 40 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa

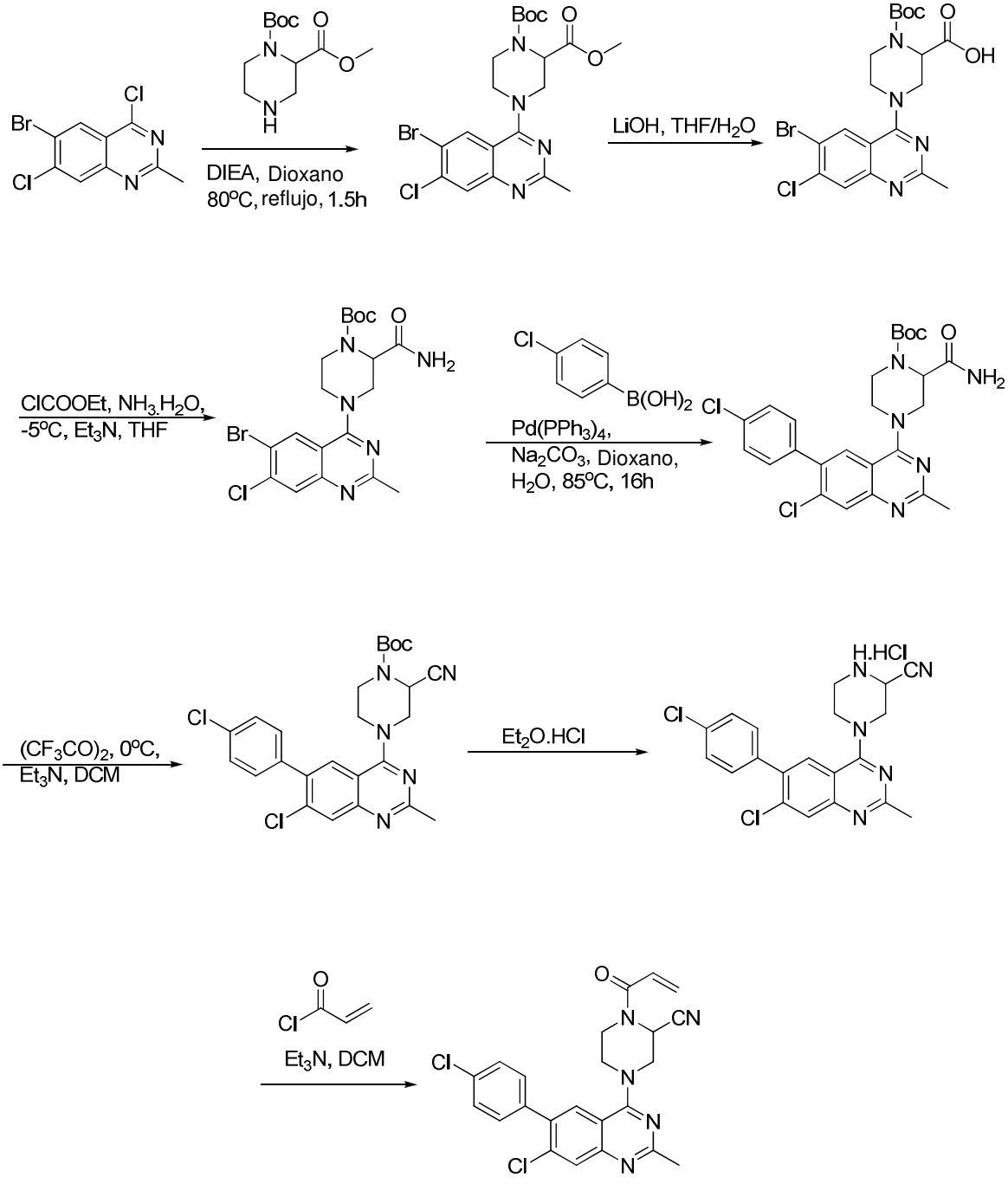
orgánica con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (53 mg, 59 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en tres pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 7.92 (s, 2H), 7.59 (m, 4H), 6.84-6.77 (dd, *J* = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.17-6.36 (m, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 8H), 2.54 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 428.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 16

SÍNTESIS DE 1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)-2-METILQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (56)



Se preparó el Compuesto 56 de conformidad con los procedimientos generales del Método M según se describe a continuación:

1-terc-butil 2-metil 4-(6-Bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato

A una solución de 6-bromo-4,7-Dicloro-2-metilquinazolina (435 mg, 1.49 mmol) y 1-terc-butil 2-metil piperazin-1,2-dicarboxilato (437 mg, 1.79 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), se agregó DIEA (769 mg, 5.96 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 80°C durante 1.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5-50 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (224 mg, 30 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Ácido 4-(6-Bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-1-(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico

A una solución de 1-terc-butil 2-metil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (224 mg, 0.448 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (5 mL), se agregó $LiOH.H_2O$ (114 mg, 2.690 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O, se

acidificó con HCl para ajustar el pH hasta 4 y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (211 mg, 97 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato

A una solución de ácido 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-1-(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (221 mg, 0.435 mmol) y Et_3N (176 mg, 1.738 mmol) en THF (35 mL) a -5°C, se agregó etil cloroformiato (51 mg, 0.465 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a -5°C durante 40 min y se agregó $NH_3.H_2O$ (30 %, 507mg, 4.346 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo en agitación durante 5 min a 0°C. Se dividió la mezcla entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (3 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (179 mg, 85 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 484.3 $[M + H]^+$.

terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato (179 mg, 0.371 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (67 mg, 0.426

mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0.0445 mmol) y Na_2CO_3 (118 mg, 1.113 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) fue llevada a agitación a 85°C durante 16 h en argón. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (3 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (181 mg, 95 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. **ESI-MS** *m/z*: 517.4 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato

A una solución deterc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.194 mmol) y Et_3N (78 mg, 0.775 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C, se agregó TFAA (162 mg, 0.776 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo/etil acetato = 2:1) para obtener el producto deseado (58 mg, 60 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 499.4$[M+H]^+$.

1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-

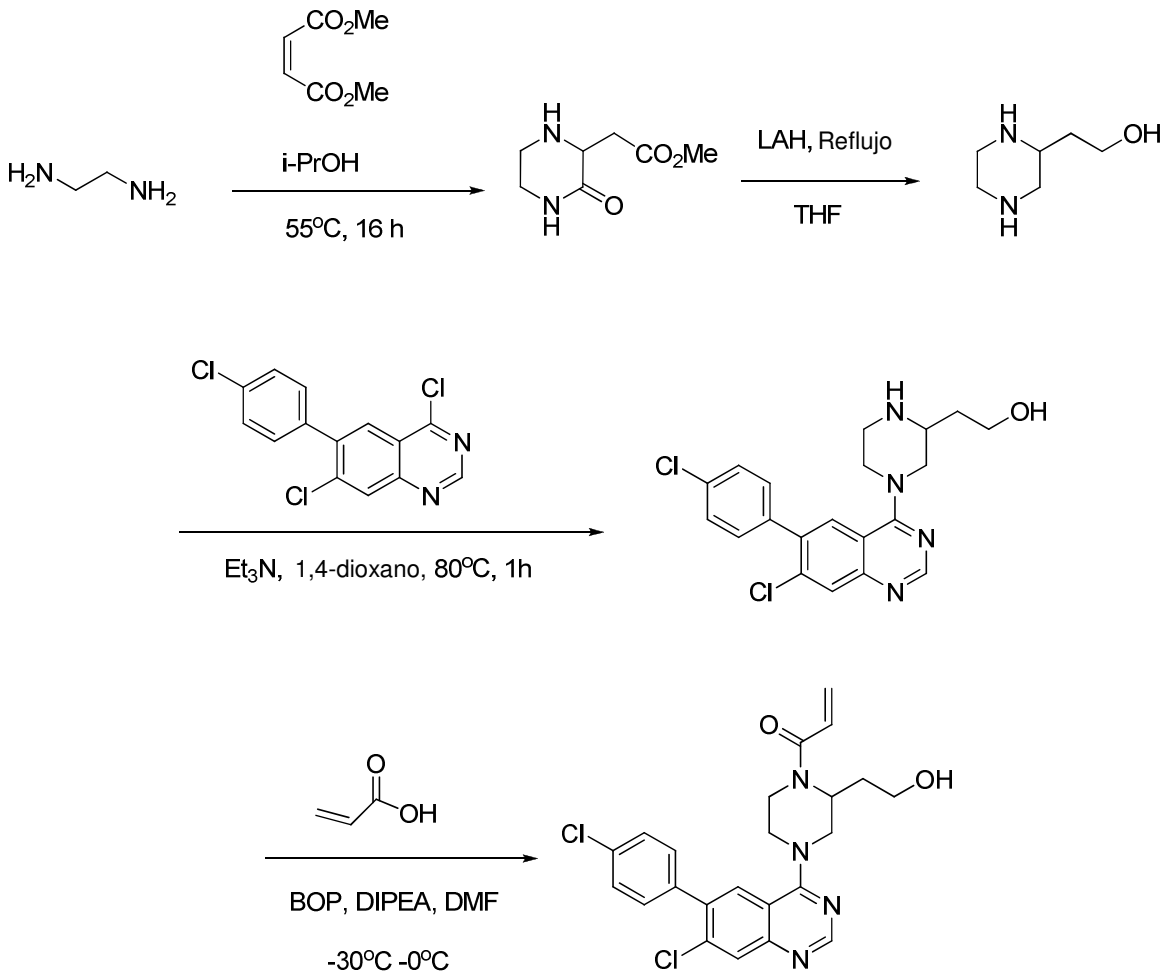
il)piperazin-2-carbonitrilo

Se disolvió terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.194 mmol) en 20 mL de 20 % HCl/Et_2O solución. La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 30 min y seguidamente se concentró *in vacuo* para producir uma sal sólida (44 mg, 87 % de rendimiento). El sólido anterior (44 mg, 0.101 mmol) fue disuelto en 25 mL de DCM con Et_3N (51 mg, 0.505 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y seguidamente se agregó una solución de cloruro de acrilolilo (10 mg, 0.111 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 40 min. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía de sílice (éter de petróleo/etil acetato = 2:1) para obtener el producto deseado (24 mg, 52 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.63 (q, *J* = 8.4, 20.4 Hz, 4H), 6.90 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.36 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 453.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 17

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2-

(2-HIDROXIETIL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (62)



Se preparó el Compuesto 62 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

Metil 2-(3-oxopiperazin-2-il)acetato

A una solución de dimetil maleato (4.0 g, 27.78 mmol) en propan-2-ol (40 mL) a RT, se agregó etano-1,2-diamina (1.167 g, 27.78 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 55°C durante 16 h y se concentró *in vacuo*. Se lavó el residuo mediante una mezcla de etil acetato/éter de petróleo = 1:1 para

obtener el producto deseado (2.8 g, 59% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

2-(Piperazin-2-il)etanol

A una solución de metil 2-(3-oxopiperazin-2-il)acetato (1.82 g, 10.58 mmol) en THF (150 mL) a 0°C, se agregó $LiAlH_4$ (2.01 g, 52.9 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Posteriormente la mezcla fue enfriada hasta RT. Fue enfriada bruscamente con $10H_2O.Na_2SO_4$ y se filtró, se lavó con etil acetato. Se secó el filtrado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (674 mg, 49% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

2-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)etanol

Una mezcla de 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (150 mg, 0.48 mmol), 2-(piperazin-2-il)etanol (187 mg, 1.44 mmol), Et_3N (0.33 mL, 2.4 mmol), en 1,4-dioxano (5 mL) fue llevada a agitación a 80°C durante 30 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:30)

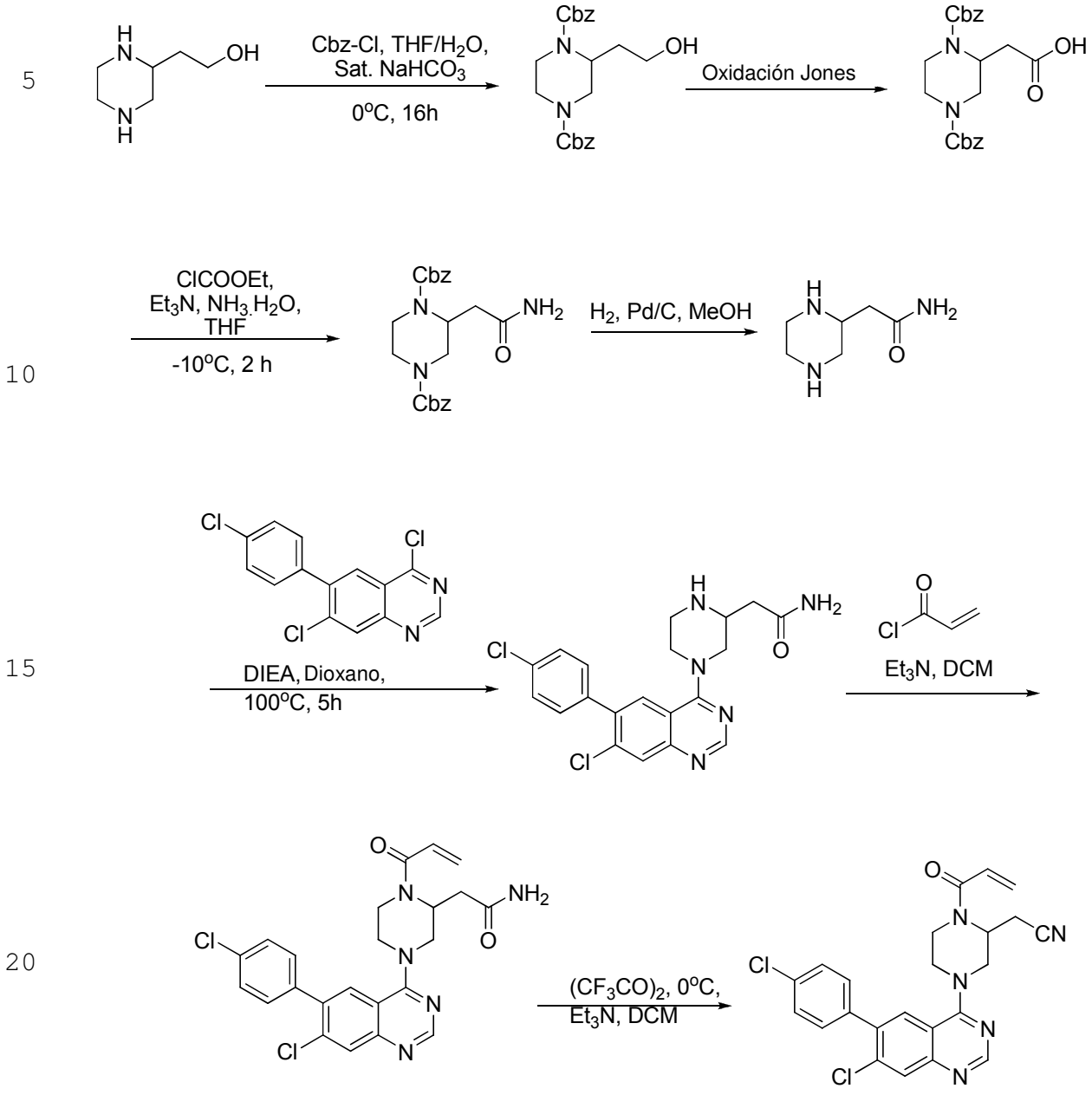
para obtener el producto deseado (121 mg, 63% de rendimiento) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 403.3 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 2-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)etanol (123 mg, 0.305 mmol), ácido acrílico (24 mg, 0.336 mmol), BOP (270 mg, 0.61 mmol) en DMF (5 mL) a - 30°C, se agregó DIEA (157 mg, 1.22 mmol). Se calentó la mezcla obtenida hasta 0°C durante 1 h, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante Pre-HPLC para obtener el producto deseado (16 mg, 12% de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 4H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 457.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 18

SÍNTESIS DE 2-(1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-IL)ACETONITRILO (70)



Se preparó el Compuesto 70 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

Dibencil 2-(2-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato

A una solución de 2-(piperazin-2-il)etanol (2.0 g, 15.4 mmol) en THF (48 mL), H_2O (32 mL) y $NaHCO_3$ saturado (32 mL) a 0°C, se agregó Cbz-Cl (5.5 g, 32.3 mmol) en gotas. La mezcla fue llevada a agitación a 0°C durante 2 h y a RT durante 16 h. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (25 %-50 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (1.454 g, 23 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 399.4 $[M+H]^+$.

Ácido 2-(1,4-Bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-il)acético

A una solución de dibencilo 2-(2-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato (515 mg, 1.294 mmol) en acetona (30 mL), se agregó reactivo Jones (1.48 mL, 3.88 mmol, 2.6 M) en gotas a 0°C; fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con *i*-PrOH (2 mL) y se filtró a través de celita. Se extrajo el filtrado con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo (545 mg) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 413.2 $[M + H]^+$.

Dibencil 2-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1,4-dicarboxilato

A una solución de ácido 2-(1,4-

bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-il)acético (545 mg, 1.323 mmol) y Et_3N (535 mg, 5.292 mmol) en THF (20 mL), se agregó etil cloroformiato (154 mg, 1.415 mmol) a -10 °C y se realizó agitación a esta temperatura durante 40 min. Entonces la mezcla se agregó $NH_3.H_2O$ (1.984 g, 15.87 mmol) a -10°C y se agitó durante 20 min a -10°C. Se dividió la mezcla entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (2 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (393 mg, 72 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 412.3$[M+H]^+$.

2-(Piperazin-2-il)acetamida

Una mezcla de dibencilo 2-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1,4-dicarboxilato (385 mg, 0.937 mmol), Pd/C (10%, 40 mg) y MeOH (30 mL) fue llevada a agitación a 40°C durante 2.5 h en H_2 (1 atm). Se filtró la mezcla a través de celita y se concentró para obtener el producto crudo (188 mg) en forma de aceite incoloro.

2-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida

Una mezcla de 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (313 mg, 1.315 mmol), 2-(piperazin-2-il)acetamida (188 mg, 1.315 mmol), DIEA

(848 mg, 6.575 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL) a 100°C durante 5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5-20 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (78 mg, 14% de rendimiento) en forma de sólido marrón. **ESI-MS** *m/z*: 417.3 $[M+H]^+$.

2-(1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida

A una mezcla de 2-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida (78 mg, 0.1875 mmol), Et_3N (76 mg, 0.750 mmol) y diclorometano (30 mL) a 0°C, se agregó en gotas una solución de cloruro de acrilolilo (21 mg, 0.225 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 40 min. La mezcla fue enfriada bruscamente con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía de columna en gel de sílice (2.5-4% metanol en diclorometano) para obtener el producto deseado (32 mg, 36% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50-7.42 (dd, *J* = 8.8, 14.4

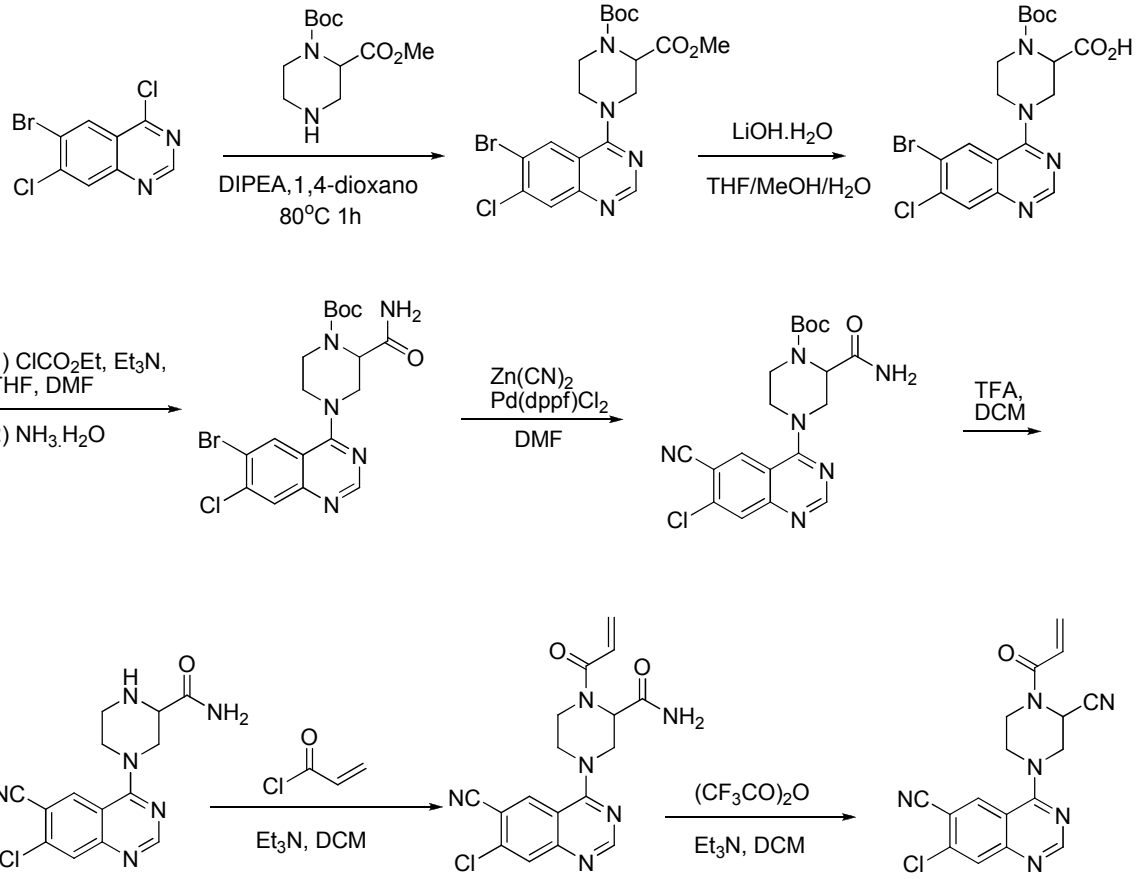
Hz, 1H), 6.79–6.24 (m, 3H), 5.83 (m, 1H), 5.36–5.14 (m, 2H), 4.72–4.49 (m, 2H , 4.32 (m, 1H), 3.99–3.49 (m, 3H), 3.07–2.44 (m, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 470.2 $[M+H]^+$.

2-(1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

A una solución de 2-(1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida (25 mg, 0.0533 mmol) y Et_3N (27 mg, 0.267 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C, se agregó TFAA (46 mg, 0.214 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 20 min. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (2.5 % metanol en diclorometano) para obtener el producto deseado (21 mg, 87% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.67 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.70 (s, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 2.99 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 453.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 19

SÍNTESIS DE 4-(4-ACRILOIL-3-CIANOPIPERAZIN-1-IL)-7-CLOROQUINAZOLIN-6-CARBONITRILO (53)



Se preparó el Compuesto 53 de conformidad con los procedimientos generales del Método B según se describe a continuación:

1-terc-butil 2-metil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato

Una mezcla de 6-bromo-4,7-Dicloroquinazolina (300 mg, 1.08 mmol), terc-butil metil piperazin-1,2-dicarboxilato (395 mg, 1.62 mmol), DIEA (836 mg, 6.48 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) fue llevada a agitación a

80°C durante 1 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (367 mg, 70% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Ácido 1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxílico

A una solución de1-terc-butil 2-metil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (100 mg, 0.206 mmol) en THF (2 mL), MeOH (2 mL) y agua (2 mL), se agregó $LiOH.H_2O$ (165 mg, 4.12 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla se lavó con 20% etil acetato/éter de petróleo. Se acidificó la capa acuosa con HCl acuoso (1 N) para ajustar el pH hasta 5 y se extrajo con etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con MgSO4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (65 mg, 67% de rendimiento).

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato

A una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxílico (65 mg,

0.14 mmol), Et_3N (0.11 mL, 0.77 mmol) en THF (4 mL) y DMF (2 mL) a 0°C, se agregó cloroformiato de etil (83 mg, 0.77 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 1 h y se agregó $NH_3.H_2O$ (1 mL, 15 N). Posteriormente se calentó la mezcla hasta RT y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (77 mg) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 471.4 $[M + H]^+$.

terc-Butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.43 mmol), $PdCl_2$(dppf) (31 mg, 0.043 mmol), $Zn(CN)_2$ (80 mg, 0.68 mmol) y DMF(20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre etil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-2% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (140 mg, 79% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 417.3 $[M + H]^+$.

4-(7-Cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Una solución de terc-butilo2-carbamoil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (140 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó TFA (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (100 mg) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-Acriloil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

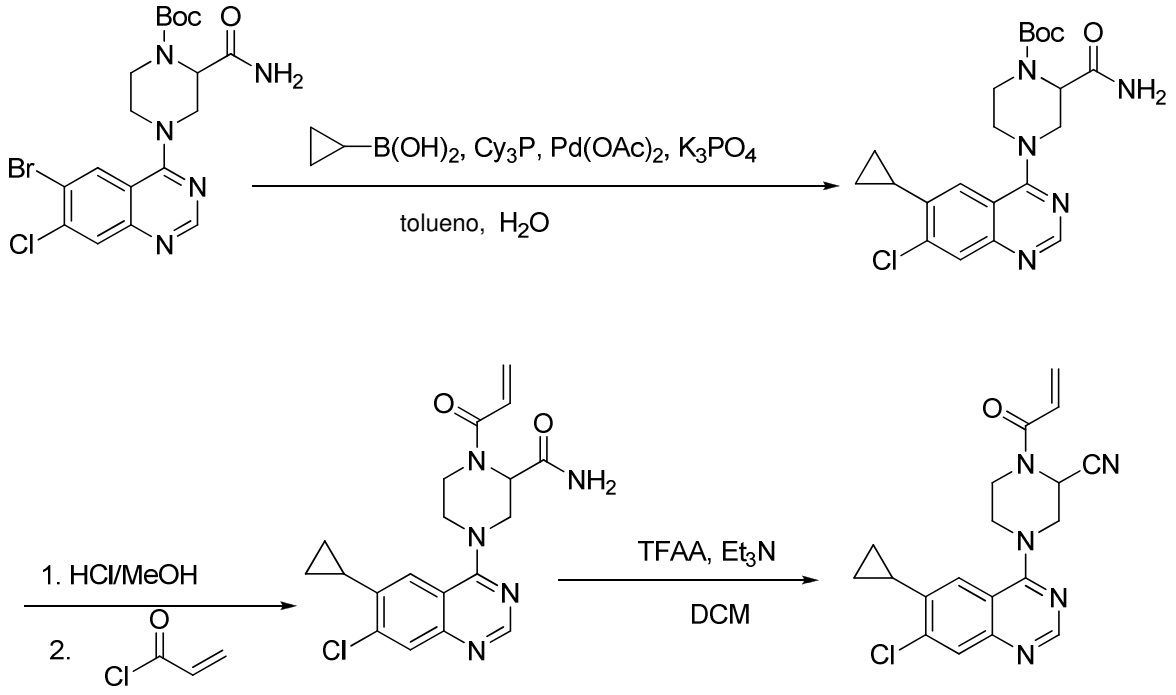
A una mezcla de 4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (100 mg, 0.32 mmol), Et_3N (96 mg, 0.96 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0°C, se agregó cloruro de acrilolilo (35 mg, 0.384 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 0.5 h, se vertió en agua y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-2% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (50 mg, 43 % de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 371.3 $[M + H]^+$.

4-(4-Acriloil-3-cianopiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-carbonitrilo

A una mezcla de 1-acriloil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (50 mg, 0.14 mmol) y Et_3N (82 mg, 0.81 mmol) en DCM (10 mL) a RT se agregó anhidrido trifluoroacético (117.6 mg, 0.56 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 0.5 h y se vertió en agua y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-3% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (15 mg, 32% de rendimiento). RMN-^{1}H **(400 MHz, DMSO-*d6*) δ:** 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.73-4.70 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4.46-4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.25-4.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 353.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 20

SÍNTESIS DE 1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-CICLOPROPILOQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (55)



Se preparó el Compuesto 55 de conformidad con los procedimientos generales del Método B según se describe a continuación:

terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.414 mmol), ácido ciclopropiloborónico (44 mg, 0.51 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (270 mg, 1.272 mmol), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0.08 mmol) y triciclohexilo fosfina (22 mg, 0.08 mmol) en tolueno (10 mL) y agua (1 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera

de argón durante 16 h. Se retiró el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (100 mg, 56% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z* : 432.4 $[M + H]^+$.

Acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1**.

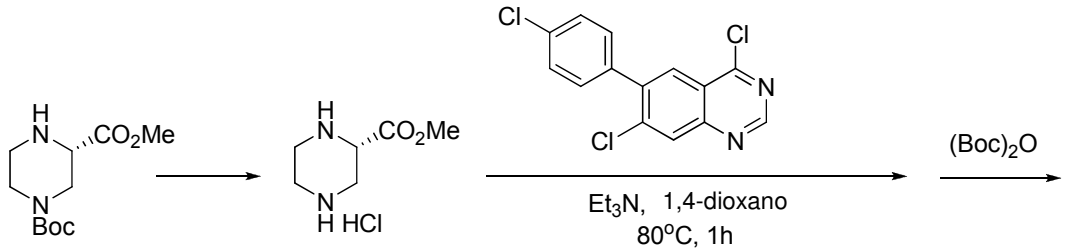
Acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

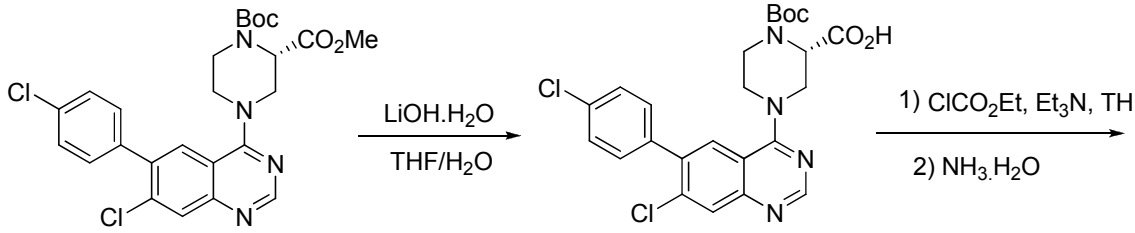
A una solución de 1-acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (17 mg, 0.044 mmol) y Et_3N (18 mg, 0.176 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C, se agregó TFAA (18 mg, 0.088 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (10 mg, 62% de rendimiento) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400

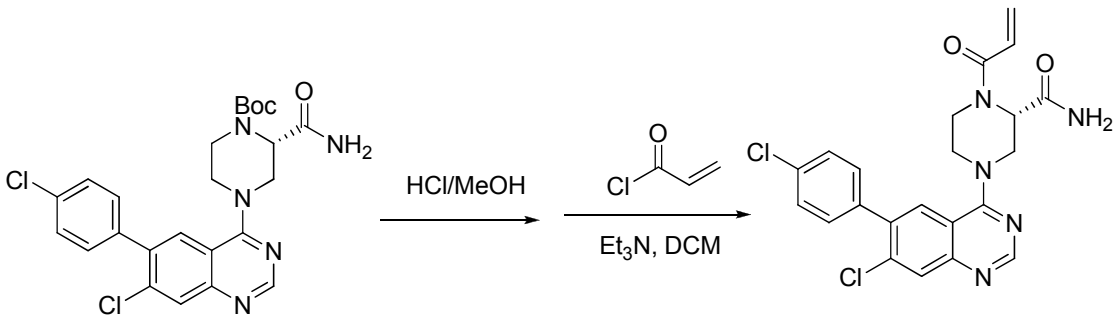
MHz, CDCl3) δ: 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.6 (dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.5 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.0 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 6.0–5.9 (m, 1H), 4.4 (dd, *J* = 2, 13.2 Hz, 1H), 4.3–4.1 (m, 2H), 3.9–3.8 (m, 1H), 3.3–3.1 (m, 2H), 2.4–2.3 (m, 1H), 1.2–1.1 (m, 2H), 1.0–0.9 (m, 2H). **ESI–MS** *m/z* : 368.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 21

SÍNTESIS DE (S)-1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBOXAMIDA (54)







Se preparó el Compuesto 54 de conformidad con los

procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

clorhidrato de (S)-Metil piperazin-2-carboxilato

Una mezcla de (S)-terc-butil metil piperazin-1,3-dicarboxilato (366 mg, 1.5 mmol) y HCl en MeOH (20 mL, 2.9 M) fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (270 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

(S)-1-terc-butil 2-metil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato

La mezcla obtenida anteriormente de clorhidrato de (S)-metil piperazin-2-carboxilato crudo, 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (310 mg, 1 mmol), DIEA (1.29 g, 10 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) fue agitada durante 1 h a 80°C. Posteriormente la mezcla fue enfriada hasta RT y se agregó di-terc butilo bicarbonato (327 mg, 1.5 mmol). La mezcla fue agitada durante 16 h y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:50) para obtener el producto deseado (300 mg, 58% de rendimiento, 2 pasos) en forma de aceite sólido. **ESI-MS** *m/z*: 517.5 $[M + H]^+$.

Ácido (S)-1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxílico

A una solución de(S)-1-terc-butil 2-metil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (300 mg, 0.58 mmol) en mezcla de 1:1 tetrahidrofurano y agua (20 mL) a RT, se agregó $LiOH.H_2O$ (49 mg, 1.16 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada durante 1 h y seguidamente se acidificó con HCl acuoso (1 N) para ajustar el pH hasta 3-5. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (230 mg) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

(S)-terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxilic (230 mg, 0.46 mmol), Et_3N (139 mmg, 1.37 mmol) en THF (5 mL) a 0°C, se agregó etil cloroformiato (148 mg, 1.37 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 1 h, posteriormente se agregó hidróxido de amonio (1 mL, 15 N) y se mantuvo la agitación durante 1 h adicional a RT. Se extrajo la mezcla con etil acetato, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo.* Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice

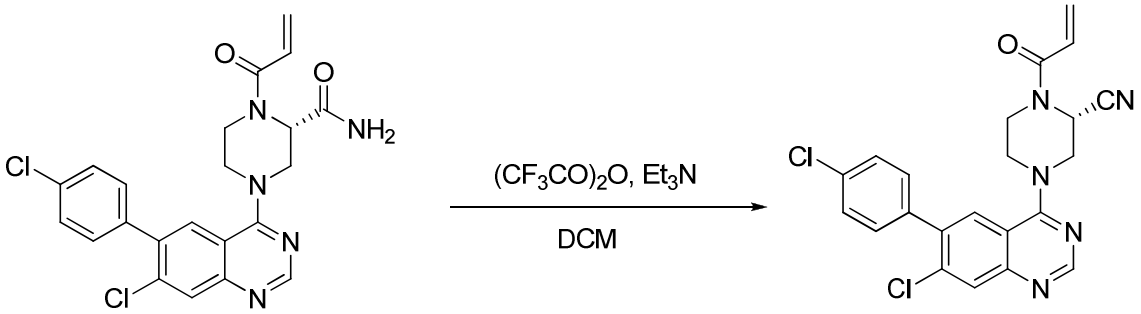
(diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (150 mg, 65% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 502.4 $[M+H]^+$.

(S)-1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto titular a partir de (S)-terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilatoin en 2 pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **1**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.5 (m, 5H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.9-6.6 (m, 1H), 6.2 (d, *J* = 2.4, 17.6 Hz, 1H), 5.8-5.7 (m, 1H), 5.0-4.8 (m, 1H), 4.7 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 456.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 22

SÍNTESIS DE (S)-1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (59)



Se preparó el Compuesto 59 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe

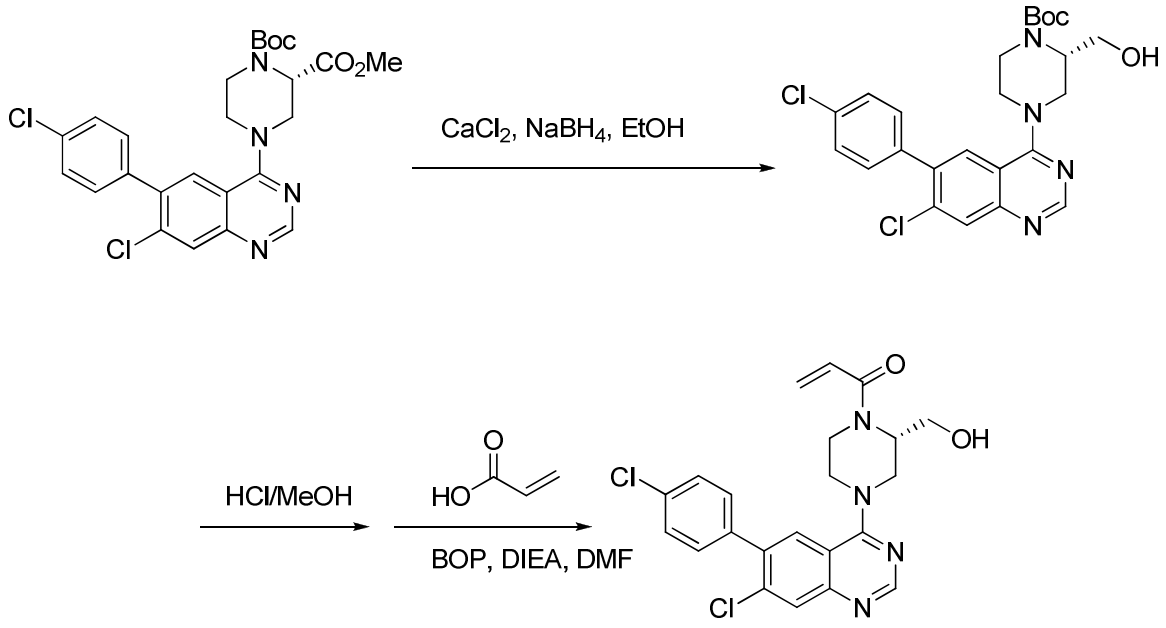
a continuación:

(S)-1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo

A una solución de(S)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (23 mg, 0.05 mmol) y Et_3N (20 mg, 0.2 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C, se agregó anhídrido trifluoroacético (21 mg, 0.1 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (15 mg, rendimiento 68%) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.3 (dd, *J* = 2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 5.7 (m, 1H), 4.6 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 4.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 438.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 23

SÍNTESIS DE (S)-1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2-(HIDROXIMETIL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (63)



Se preparó el Compuesto 63 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

(S)-terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

A una solución de(S)-1-terc-butil 2-metil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (200 mg, 0.387 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó $CaCl_2$ (215 mg, 1.933 mmol) y $NaBH_4$ (74 mg, 1.933 mmol) a 0°C. La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 16 h. Se filtró la mezcla y se lavó con

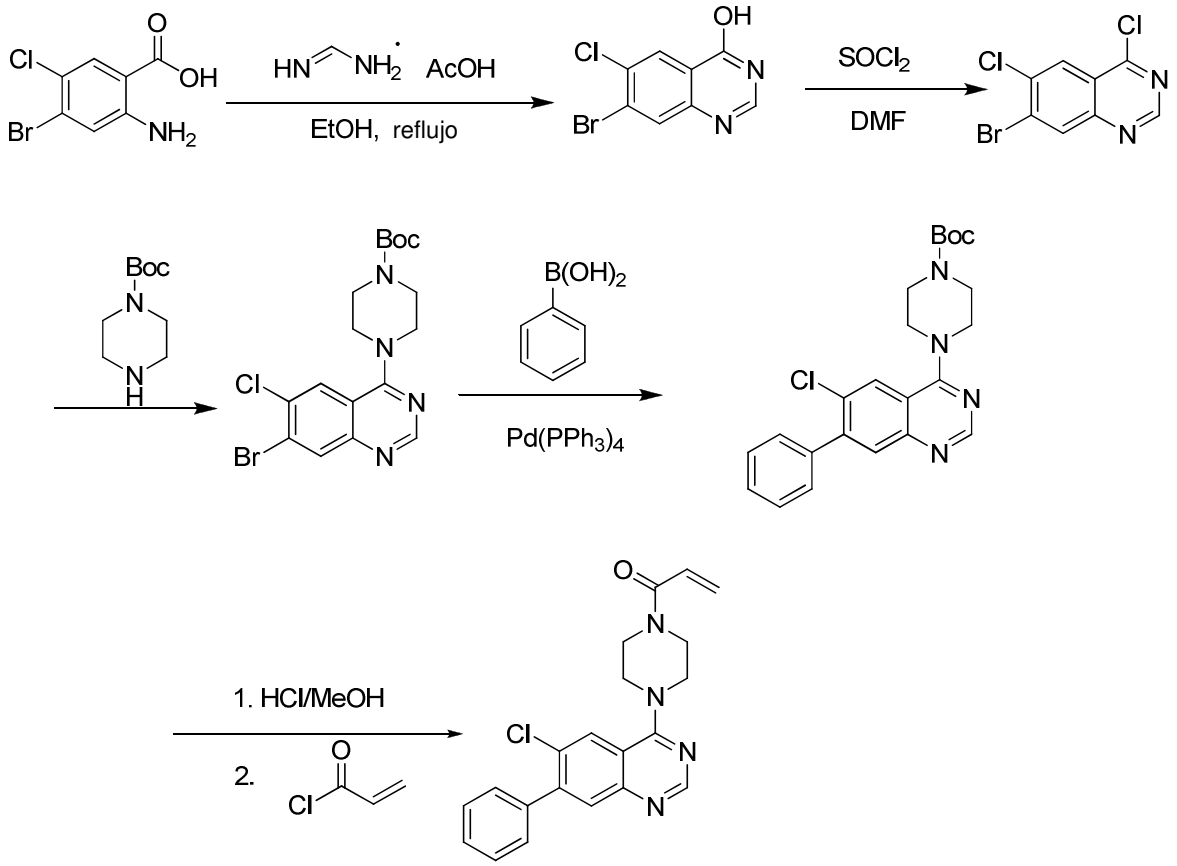
etilanol. Se concentró la mezcla *in vacuo y se* purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (80 mg, 42% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 489.4 $[M+H]^+$.

1-((S)-4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de (S)-terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **13**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.3-8.1 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 2, 10.4 Hz, 1H), 5.1-4.9 (m, 1H), 4.3-4.1 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 443.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 24

SÍNTESIS DE 1-(4-(6-CLORO-7-FENILQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (67)



Se preparó el Compuesto 67 de conformidad con los procedimientos generales del Método B según se describe a continuación:

7-Bromo-6-cloroquinazolin-4-ol

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (500 mg, 2mmol) en EtOH (20 mL) a RT, se agregó acetato de formamidina (620 mg, 6 mmol). Se llevó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se concentró la

mezcla *in vacuo y* se lavó el residuo mediante solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y una mezcla de etil acetato/éter de petróleo = 1:2. Se secó el sólido *in vacuo* para obtener el producto (520 mg, 100% de rendimiento) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. **ESI-MS** *m/z*: 259.0 $[M+H]^+$.

7-Bromo-4,6-dicloroquinazolina

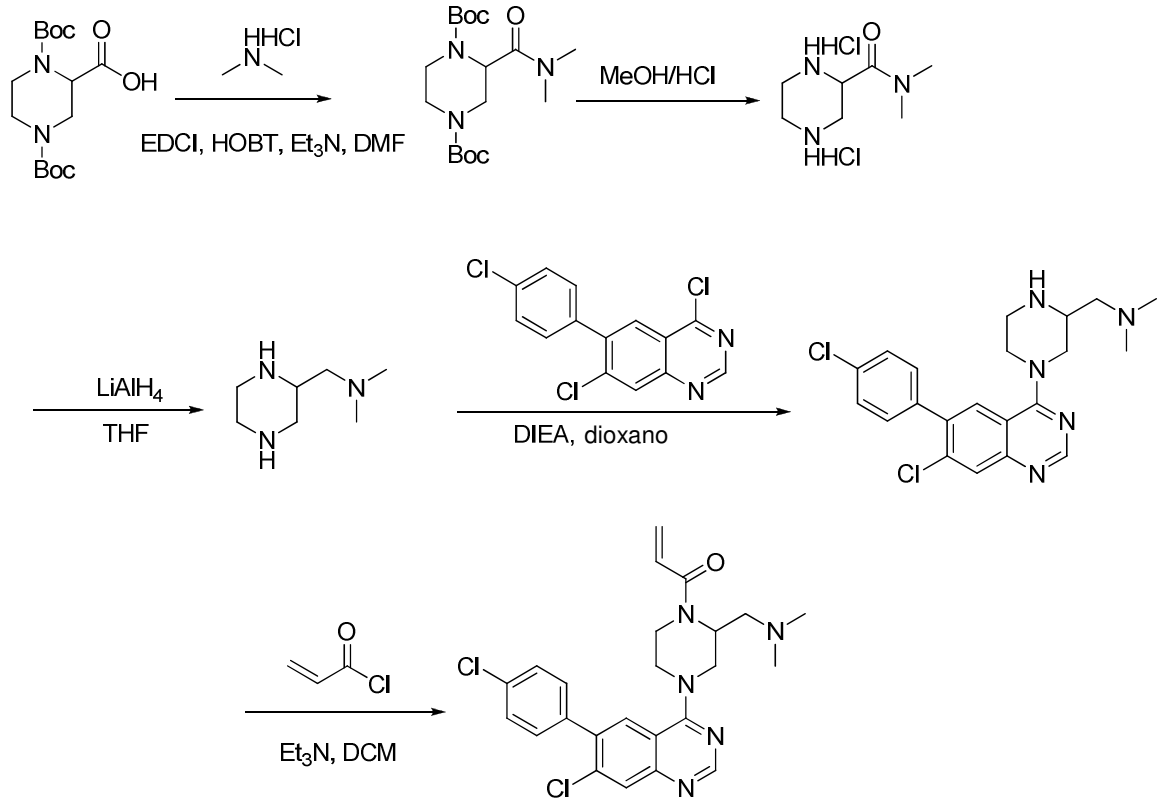
A una solución de 7-bromo-6-cloroquinazolin-4-ol (520 mg, 2 mmol) en cloruro de tionilo (15 mL) se agregó una gota de DMF. La mezcla fue sometida a reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo,* se usó directamente el residuo en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-(4-(6-Cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina en cuatro pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ: 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 6.85 (dd, *J* = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.2 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.9-3.7 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 379.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2-((DIMETILAMINO)METIL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (60)



Se preparó el Compuesto 60 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

di-terc-butil 2-(dimetilocarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato

Una mezcla de ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (5 g, 15.13 mmol), dimetiloamina clorhidrato de (1.3 g, 15.13 mmol), EDCI (4.3

g, 22.7 mmol), HOBt (3.1 g, 22.7 mmol) y DMF (100 mL) a 0°C, se agregó Et_3N (4.6 g, 45.39 mmol). Seguidamente se calentó la mezcla hasta RT y se mantuvo la agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con etil acetato, se lavó la capa orgánica combinada con solución $NaHCO_3$, salmuera y se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se lavó el residuo con éter de petróleo para obtener el producto deseado (3.64 g, 67% de rendimiento).

N,N-Dimetilpiperazin-2-carboxamida diclorhidrato de

Una mezcla del producto obtenido anteriormente de di-terc-butil 2-(dimetilocarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato crudo, HCl en MeOH (50 mL, 2.9 M) fue llevada a agitación a RT durante 1 h, se evaporó el solvente para obtener el producto crudo (2.4 g).

N,N-Dimetilo-1-(piperazin-2-il)metanamina

A una mezcla del producto crudo obtenido anteriormente de N,N-dimetilpiperazin-2-carboxamida diclorhidrato de (2.4 g, 10.43 mmol) y THF (50 mL) a -40°C, se agregó lentamente $LiAlH_4$ (1.6 g, 41.73 mmol). La mezcla fue calentada hasta reflujo durante 3 h y enfriado hasta RT. Fue enfriada bruscamente con $10H_2O.Na_2SO_4$ y se filtró, se lavó con etil acetato. Se secó el filtrado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (693 mg, 47% de rendimiento).

1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-

il)-N,N-dimetilometanamina

Una mezcla de N,N-dimetilo-1-(piperazin-2-il)metanamina (200 mg, 0.68 mmol), 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (111 mg, 0.77 mmol), DIEA (397 mg, 3.08 mmol) y dioxano (10 mL) fue llevada a agitación a 80°C durante 30 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/ dicloroetano = 1 : 20) para obtener el producto deseado (78 mg, 30% de rendimiento). **ESI-MS** m/z: 416.3 $[M+H]^+$.

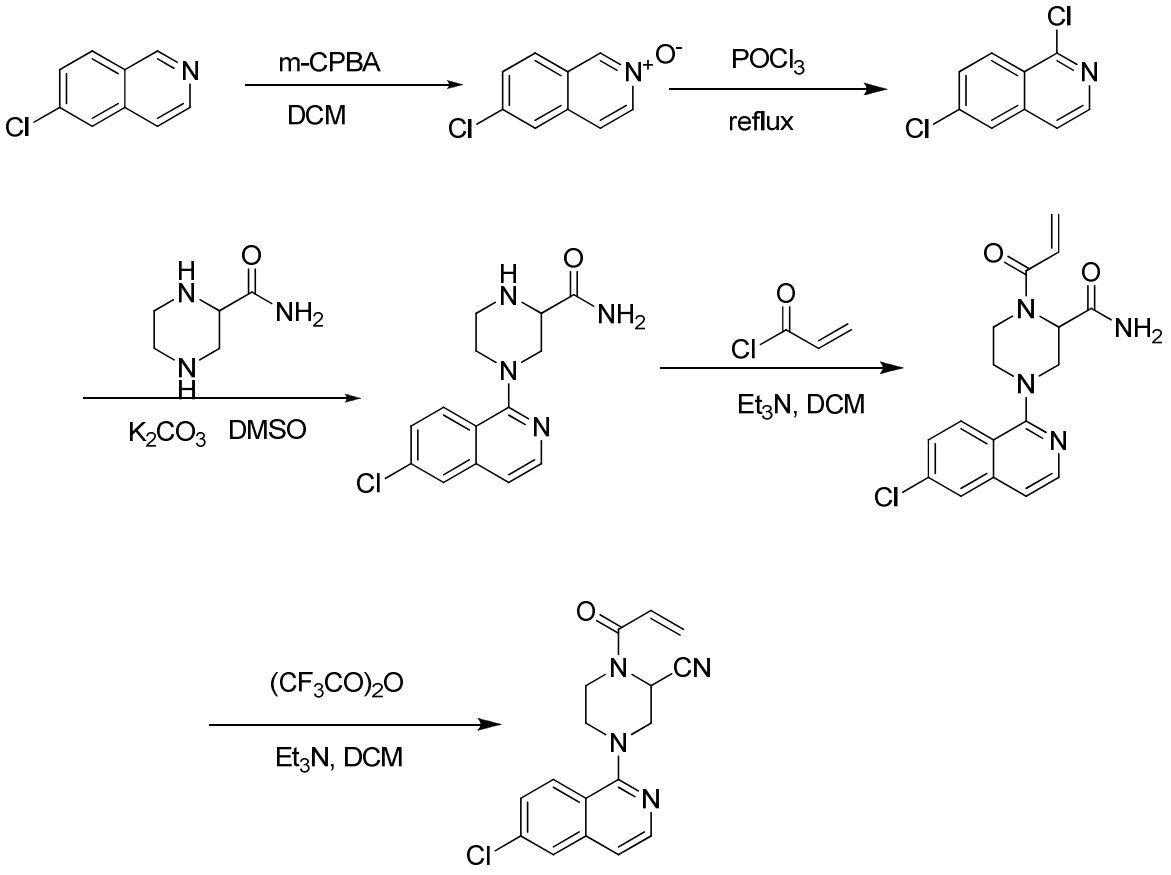
1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una mezcla de 1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)-N,N-dimetilometanamina (78 mg, 0.19 mmol), Et_3N (58 mg, 0.57 mmol) y diclorometano (15 mL) a 0°C, se agregó cloruro de acrilolilo (20 mg, 0.22 mmol). La reacción fue llevada a agitación a RT durante 30 min y se apagó con agua, se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, sulfate de sodio anhidro,

se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 30:1) para obtener el producto deseado (32 mg, 36% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.70 (s, 1H), 8.57-8.56 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.17-6.13(m, 1H), 5.75-5.72(m, 1H), 4.76-4.74 (m, 0.5 H) 4.70-4.57 (m, 1H), 4.36-3.29 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 0.5H), 3.46 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.87 (s, 6H). **ESI-MS** m/z: 470.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 26

SÍNTESIS DE 1-ACRILOIL-4-(6-CLOROISOQUINOLIN-1-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (61)



Se preparó el Compuesto 61 de conformidad con los procedimientos generales del Método D según se describe a continuación:

6-Cloroisoquinolina 2-óxido

A una solución agitada de 6-cloroisoquinolina (1.0 g, 6.1 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (1.57 g, 9.2 mmol). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se retiró el

precipitado por filtración y se lavó con diclorometano, se lavó el filtrado dos veces con solución $NaHCO_3$. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (1.05 g, 96% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 180.2 $[M + H]^+$.

1,6-Dicloroisoquinolina

Una mezcla de 6-cloroisoquinolina 2-óxido (1.0 g, 5.58 mmol) y $POCl_3$ (10 mL) fue calentada hasta reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta RT, la mezcla de reacción se vertió en agua glacial y se extrajo con diclorometano. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo deseado el cual fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

4-(6-Cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida

A una solución agitada de 1,6-dicloroisoquinolina (500 mg, 2.56 mmol) en DMSO (5 mL) a RT, se agregó piperazin-2-carboxamida (425.6 mg, 2.56 mmol) y K_2CO_3 (1.05 g, 7.68 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (80 mg, 12% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 291$[M + H]^+$.

Acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida

A una mezcla de 4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida (50 mg, 0.172 mmol), trietiloamina (52.1 mg, 0.51 mmol) en diclorometano (20 mL), se agregó en gotas cloruro de acrilolilo (15.6 mg, 0.172 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 30 min, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1) para obtener el producto deseado (45 mg, 76.3% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 345 $[M+H]^+$.

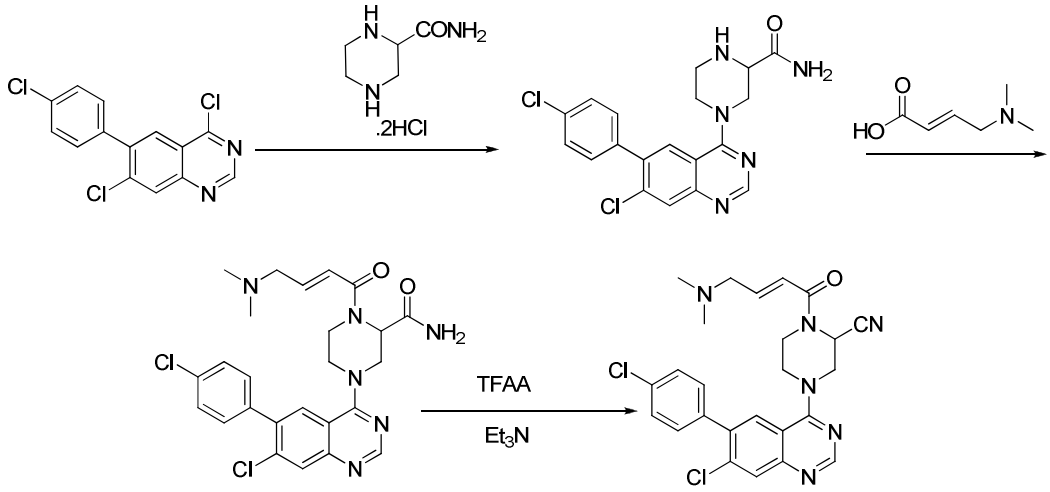
Acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carbonitrilo

A una mezcla de 1-acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida (40 mg, 0.116 mmol), trietiloamina (46.8 mg, 0.46 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C,) se agregó anhidrido trifluoroacético (50 mg, 0.233 mmol. La mezcla de reacción fue calentada hasta RT durante 1 h, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1) para obtener el producto deseado (20 mg, 53% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.25 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11

(s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.97 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 327 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 27

SÍNTESIS DE (E)-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-1-(4-(DIMETILAMINO)BUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (66)



Se preparó el Compuesto 66 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Una mezcla de 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (769 mg, 2.48 mmol), piperazin-2-carboxamida diclorhidrato de (498 mg, 2.48 mmol), DIPEA (3.2 g, 24.8 mmol) y 1,4-dioxano (20mL) fue llevada

a agitación a 80°C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:20) para obtener el producto deseado (486 mg, 48.7% de rendimiento).

(E)-4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-2-carboxamida

A una mezcla de 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (100 mg, 0.26 mmol), BOP (256.6 mg, 0.58 mmol), ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (48 mg, 0.58 mmol) en diclorometano (10 ml) a RT, se agregó DIEA (108.6 mg, 0.78 mmol). La mezcla fue agitada durante 30 min, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:10) para obtener el producto deseado (50 mg, 39% de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^+$

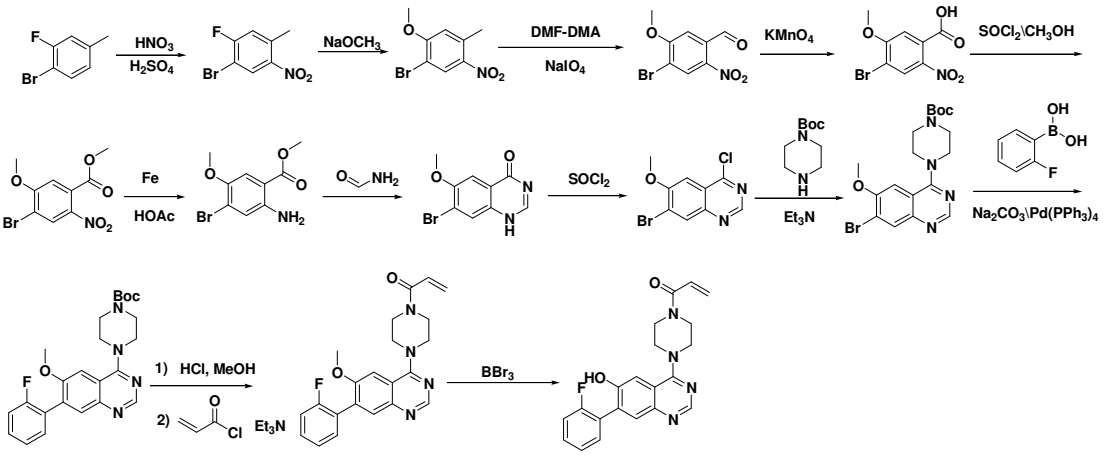
(E)-4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-1-(4-

(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo

A una solución de (E)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-2-carboxamida (50 mg, 0.10 mmol) y Et_3N (0.05 mL, 0.40 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C, se agregó TFAA (51 mg, 0.20 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (14 mg, 29% de rendimiento) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.76 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8, 24 Hz, 4H), 6.78-6.72 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 495.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 28

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-(2-FLUOROFENIL)-6-HIDROXIQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 28 es una preparación ejemplo de conformidad con el Método B De Síntesis General.

1-Bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno

Se agregó HNO_3 (9 mL) a una solución de1-bromo-2-fluoro-4-metilobenceno (5.35 g, 28.30 mmol) en H_2SO_4 (25 mL) mientras se mantenía a -20 °C y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 10 min. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto en forma de sólido amarillo (5.3g, 80 % de rendimiento).

1-Bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno

Se agregó Na (351 mg, 15.28 mmol) a CH_3OH (20 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 30

min. Se agregó 1-Bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno (3.25 g, 13.89 mmol) a la mezcla y seguidamente se realizó la agitación a 30 °C durante 2 h. Se retiró el solvente y se disolvió el residuo en H_2O, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:50) para obtener el producto en forma de sólido blanco (3.0 g, 87.8% de rendimiento).

4-Bromo-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído

Una mezcla de 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno (3.7 g, 15.04 mmol) y DMF-DMA (5.41 g, 45.12 mmol) en DMF (40 mL) fue llevada a agitación a 140 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró in vacuo. Se disolvió el residuo en DMF (40 mL) y se agregó a una solución de $NaIO_4$ (19.22 g, 90.24 mmol) en DMF (120 mL) y H_2O (30 mL) a 0°C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 30°C durante 16 h, se enfrió bruscamente con H_2O y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato/éter de petróleo = 1:20) para obtener el producto como un sólido blanquecino (1.52 g, 38.9% de rendimiento).

Ácido 4-Bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoico

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoico (1.52 g, 5.84 mmol) y $KMnO_4$ (5.53 g, 35.04 mmol) en CH_3CN (40 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con H_2O, se ajustó el pH en 3-4 con 1N HCl y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto como un sólido blanquecino (1.24 g, 77.4% de rendimiento).

metil 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoato

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoico (1.24 g, 4.52 mmol) y $SOCl_2$ (5 mL) en CH_3OH (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h, Posteriormente se retiró el solvente y se disolvió el residuo en H_2O, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto en forma de sólido blanquecino (1.3 g, 99% de rendimiento).

Metil 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoato

Una mezcla de metil 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoato (1.3 g, 4.48 mmol) y Fe (1.25 g, 22.4 mmol) en ácido acético (10 mL) y H_2O (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con solución $NaHCO_3$ acuosa

saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:4) para obtener el producto deseado (1.1 g, 94% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

7-Bromo-6-metoxiquinazolin-4(1H)-ona

Se preparó el producto a partir de metil 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoato en 6 pasos según el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. **ESI-MS** *m/z*: 393.8 $[M + H]^+$.

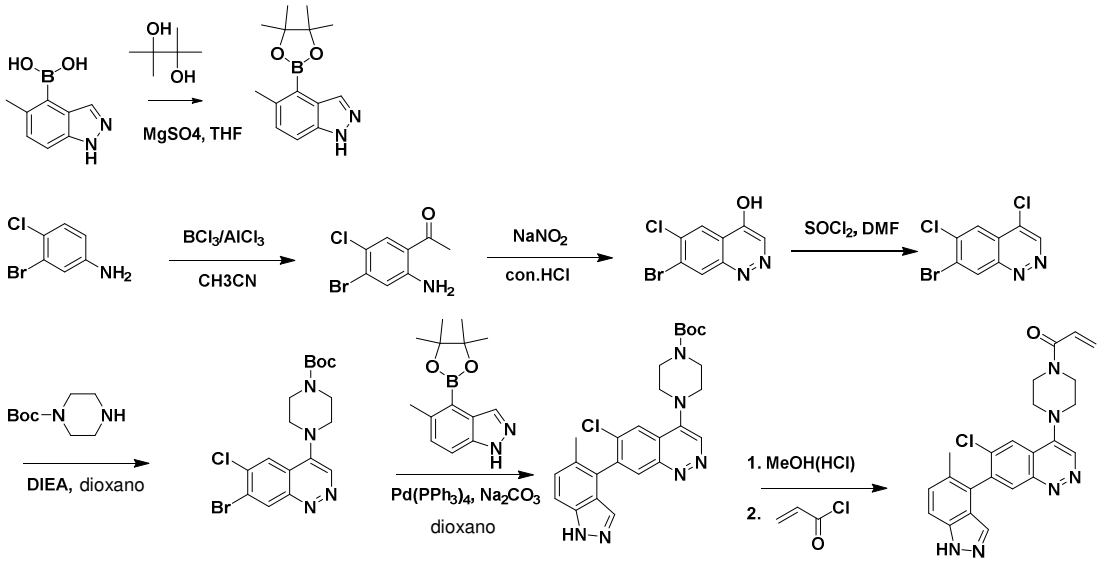
1-(4-(7-(2-Fluorofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se agregó BBr_3 (127 mg, 0.51 mmol) a una solución de1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 0.051 mmol) en diclorometano (5 mL) a -78 °C y se realizó agitación a 40 °C durante 1 h. Posteriormente fue enfriada hasta -78 °C, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada, se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (7 mg, 36 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.44 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz,

1H), 6.18 (dd, *J* =2.0, 16.4 Hz, 1H) 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.82–3.68 (m, 8H). **ESI–MS** *m/z*: 379.3 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 29

Síntesis de 1–(4–(6–cloro–7–(5–metil–1H–indazol–4–il)cinnolin–4–il)piperazin–1–il)prop–2–en–1–ona



El Ejemplo 29 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método N De Síntesis General

5–metil–4–(4,4,5,5–tetrametilo–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol

A una solución de ácido 5–metil–1H–indazol–4–il–4–borónico (300 mg, 1.7 mmol) en THF (20 mL), se agregó pinacol (249 mg, 2.1 mmol) y $MgSO_4$ (614 mg, 5.1 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 45 °C durante 3 h. Se filtró la mezcla y se enjuagó con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto deseado (330 mg, 75% de rendimiento).

1-(2-Amino-4-bromo-5-clorofenil)etanona

A una solución agitada de BCl_3 (51 mL, 51 mmol) en tolueno a 0 °C, se agregó en gotas 3-bromo-4-clorobencenamina (10 g, 48.4 mmol) en CH_3CN (90 mL) durante 20 min. A esta suspensión, $AlCl_3$ (7.1 g, 53.2 mmol) se agregó en tres porciones. La mezcla fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. La mezcla fue enfriada hasta 0 °C, se agregó HCl (4 N, 100 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con 2 N HCl y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 4 : 1) para obtener el producto deseado (1.6 g, 11% de rendimiento).

7-Bromo-6-clorocinnolin-4(1H)-ona

A una mezcla de HCl concentrado (20 mL) y 1-(2-amino-4-bromo-5-clorofenil)etanona (1.6 g, 6.44 mmol) a 0 °C, se agregó lentamente nitrito de sodio (466 mg, 6.76 mmol) en agua (1 mL) (durante 30 min). La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a 60 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener el producto deseado (1.4 g,

84% de rendimiento).

7-Bromo-4,6-diclorocinnoline

Se agregó cloruro de tionilo (10 mL) y DMF (3 gotas) a 7-bromo-6-clorocinnolin-4(1H)-ona (1.4 g, 5.4 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se concentró la mezcla in vacuo para obtener el producto crudo (1.5 g) el cual fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-butil 4-(7-bromo-6-clorocinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-diclorocinnolina (1.5 g, 5.4 mmol), terc-butil piperazin-1-carboxilato (1.51 g, 8.1 mmol), DIEA (2.1 g, 16.2 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se vertió en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 1: 1) para obtener el producto deseado (1.8 g, 78% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 429.05 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil 4-(7-bromo-6-clorocinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (138 mg, 0.32 mmol)

y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (250 mg, 0.97 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL), se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.0325 mmol) y Na_2CO_3 (136 mg, 1.28 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 100 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (140 mg, 91% de rendimiento).

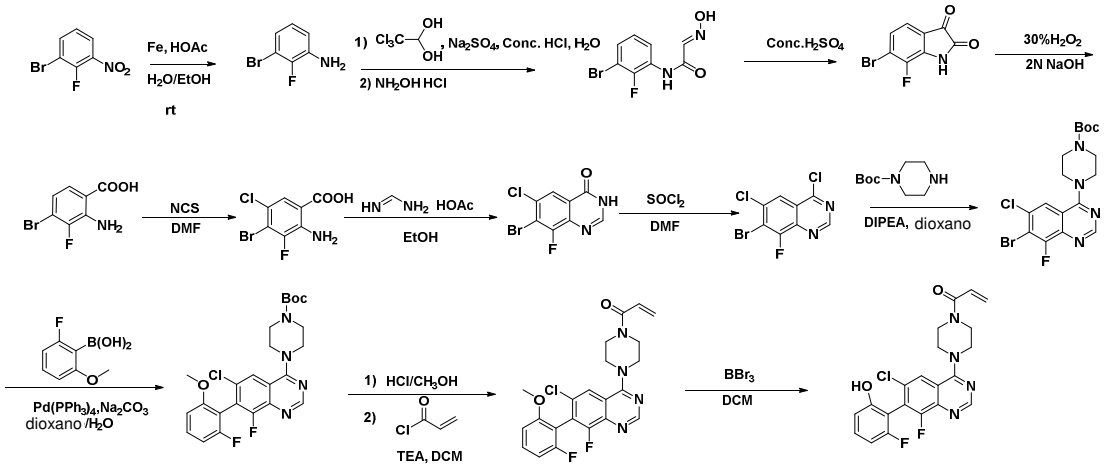
1-(4-(6-Cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

La mezcla de 4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (140 mg, 0.29 mmol) en HCl/MeOH (20 mL, 2.8 N) fue agitada durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y Et_3N (88 mg, 0.87 mmol). Esta mezcla fue enfriada hasta - 60 °C, se agregó lentamente cloruro de acrilolilo (26 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se dividió la mezcla entre etil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (12 mg, 10% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* =10.8,

16.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.91–3.88 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 433.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 30

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 30 proporciona una pareparación ejemplar de conformidad con el Método O De Síntesis General

3-Bromo-2-fluorobencenamina

A una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (13.75 g, 62.76 mmol), HOAc (26.36 g, 439 mmol), EtOH (150 mL) y H_2O (60 mL) a temperatura ambiente, se agregó en porciones polvo ferroso (9.14 g, 163 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h y seguidamente fue neutralizada con NaOH (5 N) solución. Entonces se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in*

vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 10 : 1) para obtener el producto deseado (7.77 g, 65% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

N-(3-Bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

Una mezcla de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (8.09 g, 49.33 mmol) y Na_2SO_4 (53 g, 370 mol) fue disuelta en agua y calentada hasta 35 °C. Se agregó 3-Bromo-2-fluorobencenamina (7.77 g, 41.11 mmol) en agua, seguido de solución acuosa HCL 35% (4.6 mL) e hidroxilamina clorhidrato de (9.08 g, 131.6 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 90 °C durante 16 h y se formó un precipitado amarillo. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con agua, se realizó el secado en el aire para obtener el producto deseado (6.5 g, 61% de rendimiento).

6-Bromo-7-fluoroindoline-2,3-diona

Al ácido sulfúrico concentrado (20 mL), se agregó N-(3-bromo-2-fluorofenil) -2-(hidroxiimino)acetamida (1.82 g, 7.03 mmol) a 60 °C. Se elevó la temperatura hasta 90 °C y se mantuvo durante 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se recogió el precipitado amarillo mediante filtración; se realizó el secado para obtener el producto deseado (1.41 g, 82% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 11.75 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.7,

7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

Ácido 2-Amino-4-bromo-3-fluorobenzoico

A una solución de 6-bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona (1.41 g, 5.80 mmol) en 2 N NaOH (15 mL), se agregó solución de H_2O_2 (30%, 3 mL) a 0 °C y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió la mezcla en agua glacial y la solución se acidificó con solución HCl conc. Se recogió el precipitado mediante filtración se realizó el secado en el aire para obtener el producto deseado (1.2 g, 89% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Ácido 2-Amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoic (234 mg, 1.00 mmol) en DMF (10 mL), se agregó NCS (134 mg.1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 70 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial. Se recogió el precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua se realizó el secado para obtener el producto deseado (209 mg, 78% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 269.8 $[M + H]^+$.

7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (1.07 g, 3.98 mmol) en EtOH (15 mL), se agregó acetato de formamidina (4.92 g, 47.76 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue

llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se dividió el residuo entre etil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / metanol = 100 : 1 a 50 :1) para obtener el producto deseado (600 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 278.9 $[M + H]^+$.

7-Bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina

Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (600 mg, 2.16 mmol), $SOCl_2$ (30 mL) y DMF (3 gotas) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (639 mg), el cual se usó directamente en el paso siguiente.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina **(**639 mg, 2.16 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se agregó terc-butil piperazin-1-carboxilato (1.21 g, 6.48 mmol) y DIPEA (1.39 g, 10.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50 °C durante 3 h.

Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se dividió el residuo entre etil acetato y solución $NaHCO_3$ saturada. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / metanol = 100 :1) para obtener el producto deseado (950 mg, 98% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 446.1 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (45 mg, 0.1 mmol), ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (85 mg, 0.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0.05 mmol) y Na_2CO_3 (53 mg, 0.5 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (8 mL/2 mL) fue llevada a agitación a 85 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / metanol = 100 :1) para obtener el producto deseado (46 mg, 92 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 491.2 $[M + H]^+$.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-

ona

Una mezcla de terc-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (136 mg, 0.277 mmol) y HCl en MeOH (6 mL, 2.8 N) fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (118 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente.

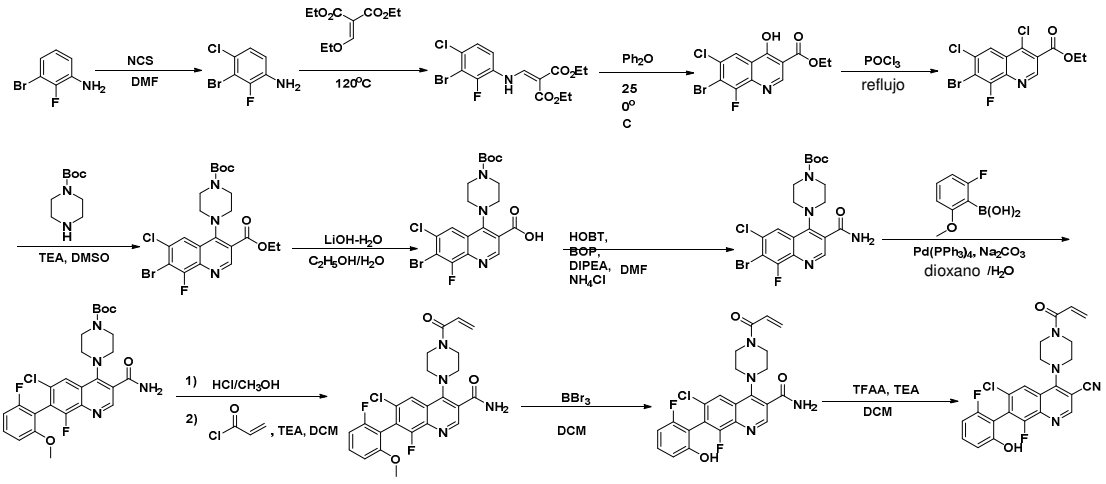
Se agregó cloruro de acrilolilo (30 mg, 0.33 mmol) a la mezcla del crudo obtenido anteriormente 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolina (118 mg, 0.277 mmol) en Et_3N (140 mg, 1.38 mmol) y diclorometano (15 mL) a 0 °C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 80:1) para obtener el producto deseado (61 mg, 49% de rendimiento) en forma de sólido.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (61 mg, 0.137 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C en atmósfera de argón, se agregó BBr_3 (343 mg.1.37 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada a -30 °C y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado (45 mg, 76% de rendimiento) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 6.16-6.20 (m, 1H), 5.73-5.76 (m, 1H), 3.77-3.93 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 431.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 31

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo



El Ejemplo 31 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con Método P De Síntesis General

3-Bromo-4-cloro-2-fluorobencenamina

A una solución de 3-bromo-2-fluorobencenamina (1.9 g, 10 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente, se agregó NCS (1.4 g, 10.5 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 30 : 1) para obtener el producto deseado (1.15 g, 51% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 225.9 $[M + H]^+$.

Dietil 2-((3-bromo-4-cloro-2-fluorofenilamino)metilen)malonato

Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-2-fluorobencenamina (2.3 g, 10.2 mmol) y dietil 2 - (etoximetilen)malonato (2.42 g, 11.22 mmol) fue llevada a agitación a 120 °C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó éter de petróleo. La mezcla fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se recogió el precipitado mediante filtración, se realizó el secado para obtener el producto deseado (2.76 g, 68.7% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 395.9 $[M + H]^+$.

Etil 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato

Se suspendió dietil 2-((3-bromo-4-cloro-2-fluorofenilamino)metilen)malonato (2.76 g, 6.99 mmol) en Ph_2O (20 mL). La mezcla fue llevada a agitación a 250 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó 100 mL de éter de petróleo. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo (100 mL) para obtener el producto deseado (1.85 g, 76% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 349.9 $[M + H]^+$.

Etil 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato

Una mezcla de etil 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato (1.85 g, 5 .31 mmol) y $POCl_3$ (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 4 h. Se

permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.41 g).

Etil 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato

Una mezcla de etil 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato (1.41 g, 3.84 mmol), terc-butil piperazin-1-carboxilato (1.43 g, 7.68 mmol), Et_3N (1.55 g, 15.36 mmol) y DMSO (20 mL) fue llevada a agitación a 80°C en atmósfera de argón durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en agua glacial. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 3 : 1) para obtener el producto deseado (1.96 g, 98% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 518.1 $[M + H]^+$.

Ácido 4-(4-(terc-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxílico

A una solución de etilo4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato (517 mg, 1 mmol) en $EtOH/H_2O$ (16 mL/8 mL), se agregó $LiOH.H_2O$ (126 mg, 3 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h y se

vertió en agua glacial. La mezcla se acidificó con solución 1N HCl y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (489 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 489.1 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(7-bromo-3-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxílico (290 mg, 0.59 mmol), HOBt (121 mg, 0.89 mmol), NH_4Cl (63 mg, 1.18 mmol), DIPEA (306 mg, 2.37 mmol) en DMF (16 ml) a temperatura ambiente, se agregó BOP (393 mg, 0.89 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 15:1) para obtener el producto deseado (160 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 533.2 $[M + H]^+$.

terc-butil-4-(3-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil-4-(7-bromo-3-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.21 mmol), ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (174 mg,

1.025 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) y Na_2CO_3 (109 mg, 1.02 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (12 mL/3 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado (71 mg, 65% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxamida

Una mezcla de terc-butil 4-(3-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (71 mg, 0.13 mmol) y HCl en MeOH (8 mL, 2.8 N) fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinolin-3-carboxamida clorhidrato de crudo.

El compuesto crudo obtenido anteriormente fue disuelto en Et_3N (40 mg, 0.40 mmol) y diclorometano (15 mL) y enfriado hasta 0°C; se agregó a la mezcla cloruro de acrilolilo (14 mg, 0.16 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para

obtener el producto deseado (62 mg, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 487.2 $[M + H]^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carboxamida

A una solución de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxamida (62 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C en atmósfera de argón, se agregó BBr_3 (317 mg, 1.27 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada a -30 °C y la solución acuosa se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado en forma de sólido amarillo (60 mg, 100% de rendimiento).

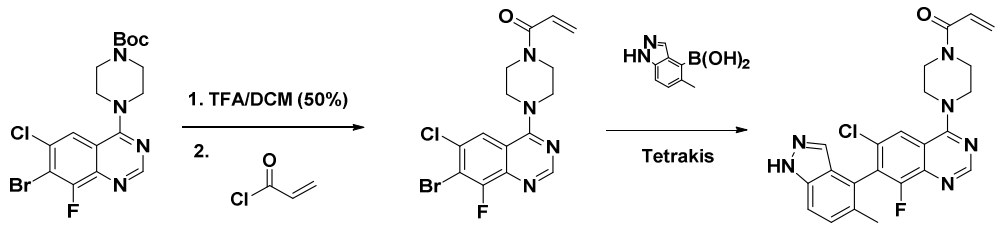
4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo

A una mezcla de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carboxamida, se agregó TEA (64 mg, 0.635 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C, TFAA (80 mg, 0.38 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h y seguidamente se vertió en solución $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante TLC

preparatoria para obtener el producto deseado (15 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 0.4, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.81-6.94 (m, 3H), 6.17-6.22 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 4H), 3.73 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 455.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 32

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazoli-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 32 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método Q De Síntesis General

1-(4-(7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0.67 mmol) en TFA y DCM (50% TFA, 5 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la mezcla in vacuo. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó con solución $NaHCO_3$ saturada. Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se disolvió el residuo en DCM a 0 °C, se agregó iPr_2NEt (262 mg,

2 mml), seguido de cloruro de acrilolilo (122 mg, 1.35 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo por medio de Isolera One (MeOH/DCM = 0 – 3%) para obtener el producto deseado (250 mg, 93% de rendimiento).

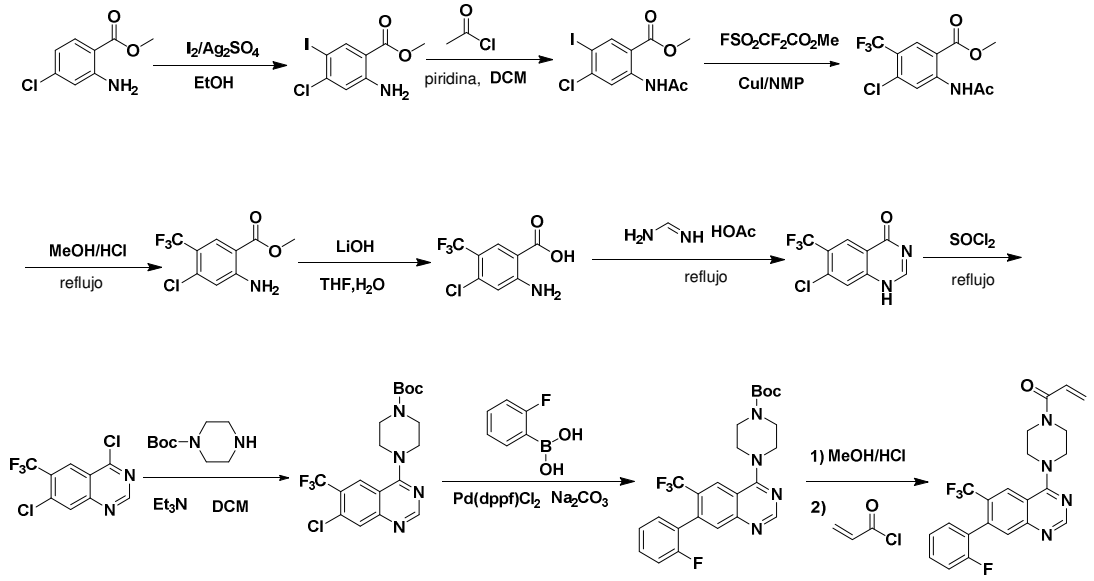
1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de ácido 1-(4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 0.075 mmol), (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico (20 mg, 0.113 mmol) y Tetraquis (43 mg, 0.038 mmol) en cosolvente de 1,4-dioxano (3 mL) y 1 M Na_2CO_3 (0.5 mL) fue calentada en reactor de microondas a 120 °C durante 15 min. Se dividió la mezcla entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo via Isolear One (MeOH/DCM = 0 – 10%) seguido de TLC preparatoria (MeOH/DCM = 10%) para obtener el producto deseado (9 mg, 26.6% de rendimiento). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 10.5, 17 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 1.5, 17 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.5, 10.5 Hz, 1H), 3.78-4.02 (m, 8H), 2.25 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 451.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 33

Síntesis de 1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-

ona



El Ejemplo 33 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método R De Síntesis General

Metil 2-amino-4-cloro-5-yodobenzoato

A una mezcla de I_2 (6.8 g, 27.0 mmol) y Ag_2SO_4 (8.4 g, 27.0 mmol) en EtOH (250 mL), se agregó metil 2-amino-4-clorobenzoato (5.0 g, 27.0 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 45 min. Se filtró el sólido y se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró *in vacuo*. Se extrajo el residuo con diclorometano y se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (6.4 g, 76% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 311.9 $[M + H]^+$.

Metil 2-acetamido-4-cloro-5-yodobenzoato

Una mezcla de metil 2-amino-4-cloro-5-yodobenzoato

(8.4 g, 0.027 mol), se agregó piridina (6.4 g, 0.081 mol) en diclorometano (250 mL) a 0 °C, acetil cloruro (2.5 g, 0.032 mol). La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (7.6 g, 80% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*:353.9 $[M + H]^+$.

Metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato

A una solución agitada de metil 2-acetamido-4-cloro-5-yodobenzoato (2.5 g, 7.08 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (2.72 g, 14.2 mmol) en NMP (30 mL) a RT, se agregó CuI (0.4 g, 2.12 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80 °C durante 16 h. La mezcla se apagó con agua y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (1.8 g, 90% de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. **ESI-MS** *m/z*: 296.4 $[M+H]^+$.

Metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato

Una mezcla de metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato (800 mg, 2.71 mmol) en HCl/MeOH (2.85

mol/L, 10 mL) fue llevada a agitación a 80 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado el cual fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ácido 2-Amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoico

A una mezcla de metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato (600 mg, 2.55 mmol) en THF (10 mL) y agua (2.5 mL) a RT, se agregó $LiOH.H_2O$ (408 mg, 10.21 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con H_2O, se acidificó con HCl para ajustar el pH en 4 y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (500 mg, 82 % de rendimiento) en forma de sólido.

7-Cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-ol

Una mezcla de ácido 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoico (500 mg, 2.09 mmol) y acetato de formamidina (430 mg, 4.18 mmol) en 2-etoxietanol (15 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto deseado (500 mg, 96% de rendimiento) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. **ESI-MS** *m/z*: 249.3 $[M+H]^+$.

4,7-Dicloro-6-(trifluorometil)quinazolina

A una suspensión de 7-cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-ol (500 mg, 0.016 mol) en $SOCl_2$ (20 mL), se agregó DMF (una gota) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se concentró la mezcla in vacuo para obtener el producto crudo el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato.

A una solución de 4,7-Dicloro-6-(trifluorometil)quinazolina (500 mg, 1.88 mmol) y Et_3N (3.33 g, 33 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó terc-butil piperazin-1-carboxilato (3.07 g, 16.5 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla se lavó con solución NH_4Cl saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50% etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (650 mg, 83 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 417.0 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-(trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

La mezcla de 4-(7-cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.48 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (132.6 mg, 0.96 mmol), $PdCl_2$(dppf) (35 mg, 0.048 mmol), Na_2CO_3 (254 mg, 2.4 mmol)

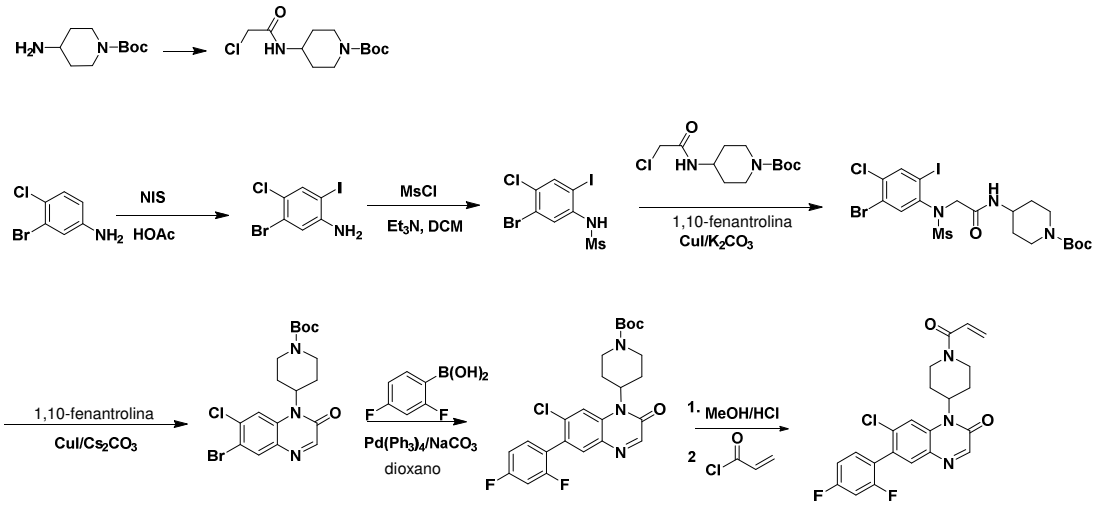
en dioxano (20 mL) y agua (2 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (100 mg, 44% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

1-(4-(6-(Trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-(trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo **1**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* =2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.05-3.77 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 431.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 34

Síntesis de 1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-7-cloro-6-(2,4-difluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



El Ejemplo 34 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con Método S De Síntesis General

terc-butil 4-(2-cloroacetamido)piperidin-1-carboxilato

A una mezcla de terc-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (5 g, 25 mmol), Et_3N (4.5 mL, 32.3 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C, se agregó en gotas 2-cloroacetil cloruro (3.4 g, 30 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta RT y se continuó la agitación hasta terminar la conversión. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ solución acuosa y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (20-50% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (4 g, 57.8% de rendimiento).

5-Bromo-4-cloro-2-yodobencenamina

A una mezcla de 3-bromo-4-clorobencenamina (15 g, 72.6 mmol) en HOAc (100 mL), se agregó NIS (19.6 g, 87.1 mmol)

y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 6 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (5.2 g, 21.6% de rendimiento).

N-(5-Bromo-4-cloro-2-yodofenil)metansulfonamida

A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-yodobencenamina (5.2 g, 15.6 mmol), Et_3N (4.7 g, 46.8 mmol) en diclorometano (60 mL) a 0 °C, se agregó en gotas metanocloruro de sulfonilo (2.2 g, 18.8 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 10 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (5 g, 78.1% de rendimiento).

terc-butil 4-(2-(N-(5-bromo-4-cloro-2-yodofenil)metilosulfonamido)acetamido)piperidin-1-carboxilato

Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-yodo-N-metansulfonybencenamina (1.6 g, 3.9 mmol), terc-butil 4-(2-cloroacetamido)piperidin-1-carboxilato (1.08 g, 3.9 mmol), CuI (74 mg, 0.39 mmol), 1,10-fenantrolina (141 mg, 0.78 mmol), K_2CO_3

(1.1 g, 7.58 mmol) en dioxano (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 12 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se apagó con agua y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (1.5 g, 59% de rendimiento).

terc-Butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(2-(N-(5-bromo-4-cloro-2-yodofenil)metilosulfonamido)acetamido)piperidin-1-carboxilato (1.5 g, 2.31mmol), CuI (44 mg, 0.231 mmol), 1.10-fenanthroline (83 mg, 0.462 mmol), Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.78 mmol) en dioxano (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 12 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado

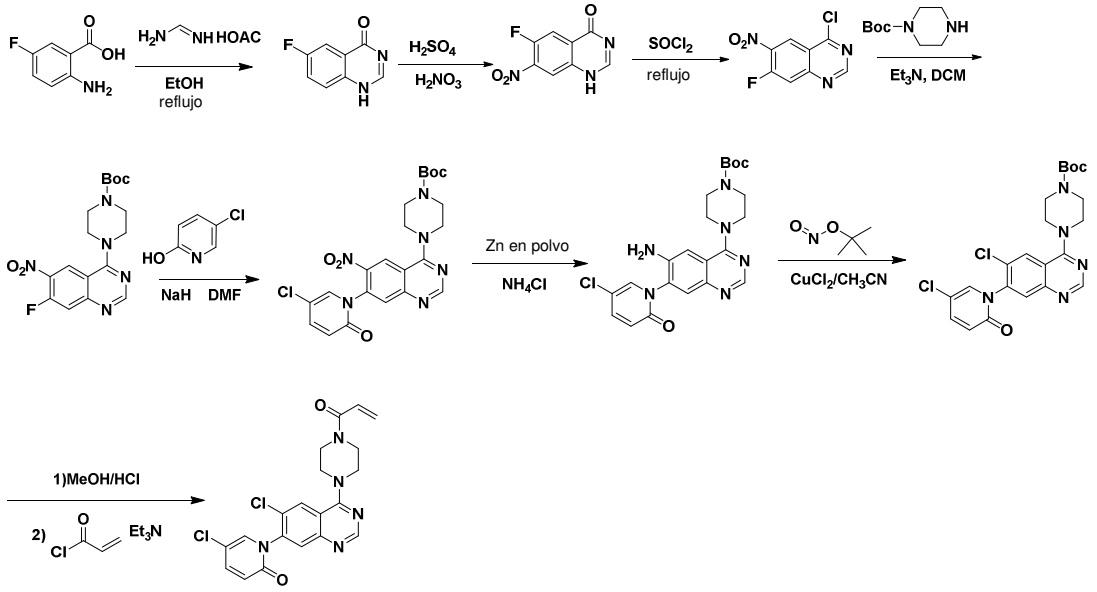
(55 mg, 5.4% de rendimiento).

1-(1-Acriloilpiperidin-4-il)-7-cloro-6-(2,4-difluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butilo4-(6-bromo-7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato en tres pasos siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H) , 7.05-6.95 (m, 2H) , 6.71-6.64 (m, 1H) , 6.38 (dd, *J* = 2, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 1H) **ESI-MS** *m/z*: 430.3 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 35

Síntesis de 1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona



El Ejemplo 35 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método T De Síntesis General

6-Fluoroquinazolin-4(1H)-ona

Una mezcla de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (8.0 g, 51.6 mmol) y acetato de formamidina (10.6 g, 103 mmol) en EtOH (150 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto deseado (7.8 g, 92% de rendimiento) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

6-Fluoro-7-nitroquinazolin-4(1H)-ona

Se agregó 6-Fluoroquinazolin-4(1H)-ona (4.3 g, 26.2

mmol) a una mezcla de H_2SO_4 concentrado (10 mL) y HNO_3 humeante (5 mL) a 0 °C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h y seguidamente se realizó agitación a 110 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada hasta RT y se vertió en agua glacial. Se recogió el precipitado mediante filtración, se realizó el secado para obtener el producto deseado (2.3 g, 42.6% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 210.3 $[M+H]^+$.

4-Cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina

Una suspensión de 6-fluoro-7-nitroquinazolin-4(1H)-ona (2.3 g, 0.011 mol) en $SOCl_2$ (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró in vacuo para obtener el producto crudo (2.5 g) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-butil 4-(7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (2.5 g, 11.0 mmol) en diclorometano (50 mL) y Et_3N (3.33 g, 33 mmol) a RT, terc-butil piperazin-1-carboxilato (3.07 g, 16.5 mmol) se agregó y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla se lavó con solución NH_4Cl saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50 % etil acetato/éter de

petróleo) para obtener el producto deseado (1.8 g, 44 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 378.0 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de 5-cloropiridin-2-ol (213 mg, 1.39 mmol) en DMF (5 mL) a RT, se agregó NaH (55.6 mg, 1.39 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada durante 30 min. A esta mezcla, se agregó terc-butil 4-(7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (350 mg, 0.928 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50 °C durante 1.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (400 mg, 88 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 487.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-amino-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de 4-(7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (400 mg, 0.818 mmol), cloruro de amonio (520 mg, 9.82 mmol), polvo de Zn (265.8 mg, 4.09 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (4 mL) fue

llevada a agitación a 70 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla in vacuo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con $NaHCO_3$ y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (300 mg, 80.4% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 457.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de nitrito de terc-butil (135.5 mg, 1.32 mmol) y cloruro cúprico (280 mg, 1.65 mmol) en CH_3CN (10 mL), se agregó terc-butil 4-(6-amino-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0.658 mmol) en CH_3CN (5 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se dividió la mezcla entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (110 mg, 38 % de rendimiento).

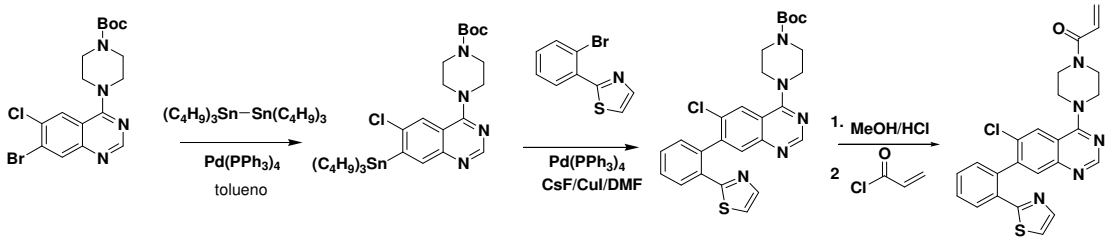
1-(4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-

4-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo **1**. **RMN-^{1}H** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.0, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.6, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 430.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 36

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 36 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método U De Síntesis General

terc-butil 4-(7-(tributilostannil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1.5 g, 3.51 mmol), 1.1.1.2,2,2-hexabutilodistannano (2.6 g, 4.56 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (203 mg, 0.18 mmol) en tolueno (40 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se apagó con agua

y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (40% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (542 mg, 24% de rendimiento).

terc-butil 4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

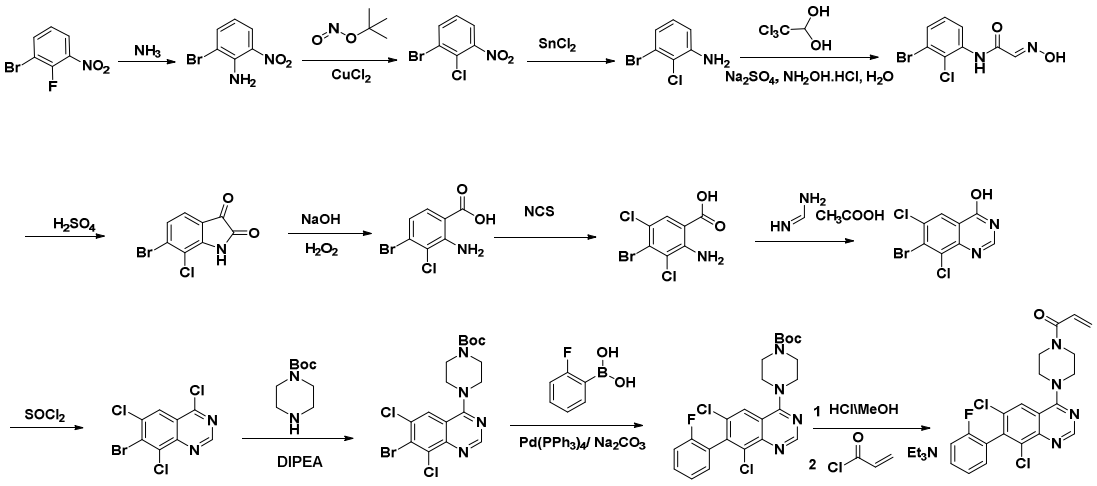
Una mezcla de terc-butil 4-(7-(tributiloestannil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol), 2-(2-bromofenil)tiazol (68 mg, 0.28 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.024 mmol), CsF (73 mg, 0.48 mmol) y CuI (9 mg, 0.048 mmol) en DMF (10 mL) fue llevada a agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Posteriormente se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se apagó con agua, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 25:1) para obtener el producto deseado (38 mg, 31.1% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (38 mg, 0.075 mmol) en HCl/MeOH (2.86 M, 5 mL) fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo. El producto crudo fue disuelto en diclorometano (5 mL) a RT, se agregó cloruro de acrilolilo (8 mg, 0.090 mmol) y Et_3N (23 mg, 0.225 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se dividió la mezcla entre diclorometano y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (8 mg, 23% de rendimiento, 2 pasos). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H) , 7.43-7.41 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.0.10.0 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 462.3 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 37

Síntesis de 1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 37 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método V De Síntesis General

2-Bromo-6-nitroanilina

Una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (6.0 g, 27.27 mmol) y NH_3 en CH_3OH (7 M, 20 mL) fue agitada en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. Se retiró el solvente y se disolvió el residuo en H_2O y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:100) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (5.4 g, 91.3% de rendimiento).

1-Bromo-2-cloro-3-nitrobenceno

Una mezcla de 2-bromo-6-nitroaniline (3.0 g, 13.84 mmol), nitrito de terc-butil (2.85 g 27.68 mmol) y $CuCl_2$ (3.7 g, 27.68 mmol) en CH_3CN (60 mL) fue llevada a agitación a 60 °C en atmósfera de argón durante 1 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con H_2O y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:100) para obtener el producto en forma de sólido blanquecino (2.7 g, 82.7% de rendimiento).

3-Bromo-2-cloroanilina

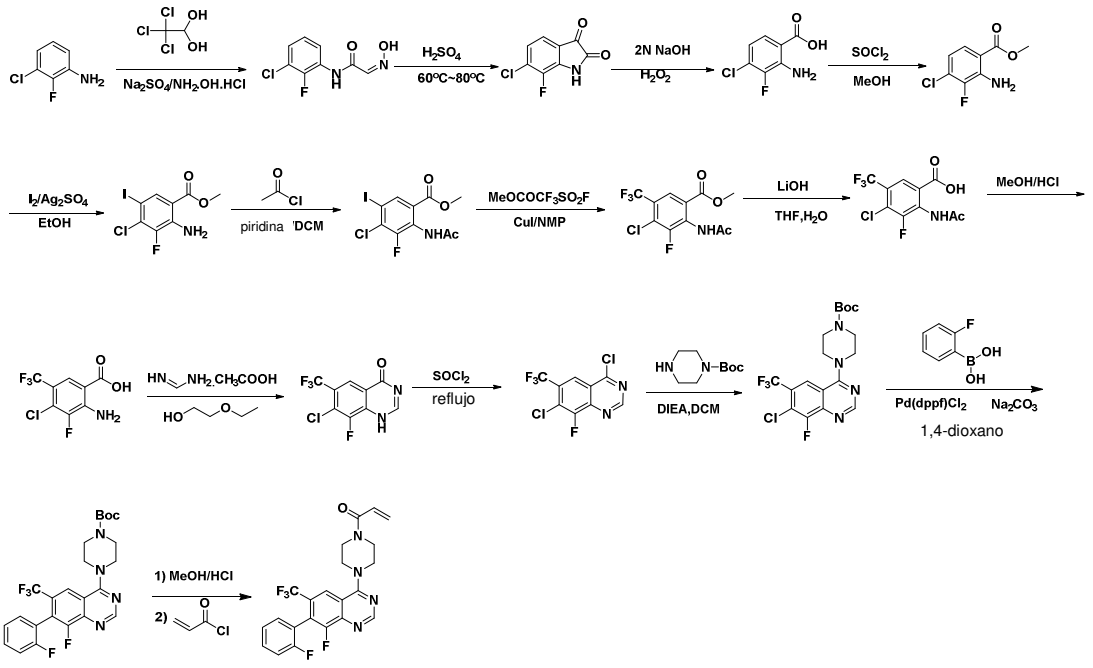
Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-3-nitrobenceno (2.7 g, 11.44 mmol) y $SnCl_2$ (12.97 g, 57.20 mmol) en CH_3CH_2OH (60 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con H_2O y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:50) para obtener el producto en forma de sólido blanquecino (1.3 g, 55.2% de rendimiento).

1-(4-(6,8-Dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de 3-bromo-2-cloroanilina de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.83 (dd, *J* = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.4, 1H), 3.93-3.76 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 430.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 38

Síntesis de 1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 38 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método W De Síntesis General

Ácido 2-Amino-4-cloro-3-fluorobenzoico

Se preparó el compuesto titular a partir de 3-cloro-

2-fluorobencenamina de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**.

Metil 2-amino-4-cloro-3-fluorobenzoato

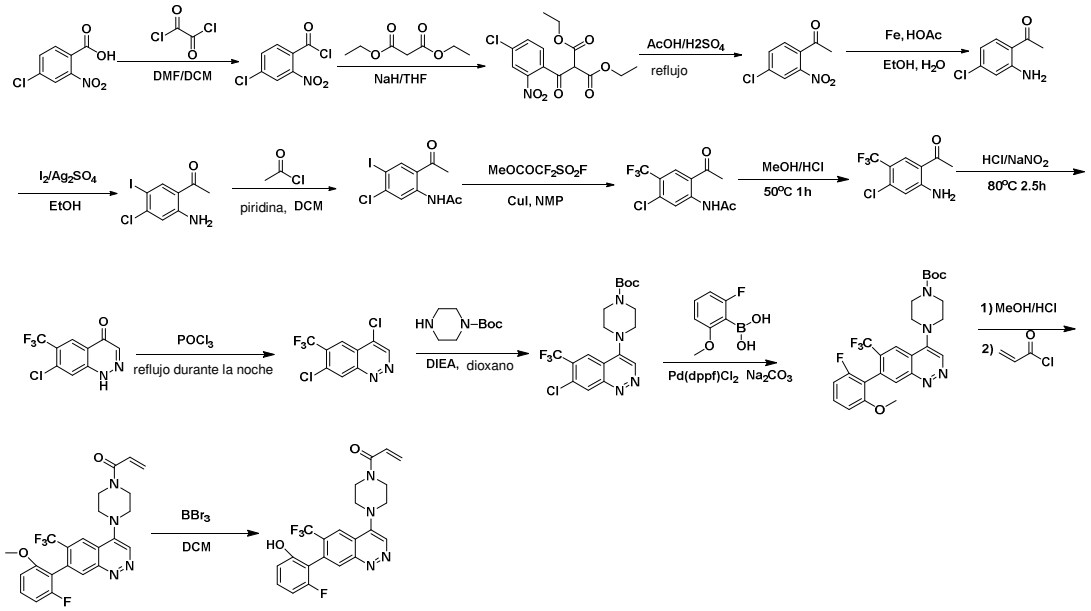
A una solución de ácido 2-amino-4-cloro-3-fluorobenzoico (7.0 g, 35.0 mmol) en MeOH (100 mL) a 0 °C, se agregó en gotas cloruro de tionilo (8.37 g, 70 mmol). La mezcla fue calentada, se realizó agitación a RT durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se extrajo el residuo con diclorometano y se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (4.0 g, 56% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

1-(4-(8-Fluoro-6-(trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de metil 2-amino-4-cloro-3-fluorobenzoato de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **32**. **RMN-^{1}H** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21-6.16 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.775.73 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.85-3.72 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 449.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 39

Síntesis de 1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 39 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método X De Síntesis General

1-(4-Cloro-2-nitrofenil)etanona

A una solución agitada de ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico (15.0 g, 75 mmol) en THF (250 mL) a 0 ºC, se agregó cloruro de oxalilo (13 mL, 150 mmol) seguido de DMF (2 gotas). La mezcla fue llevada a agitación a 0 ºC durante 10 min y seguidamente se realizó agitación a reflujo 2 h. Se concentró la mezcla in vacuo hasta secar, para obtener cloruro de 4-cloro-2-nitrobenzoilo.

A una solución de dietil malonato (12.0 g, 75 mmol) en THF (250 mL), se agregó en porciones NaH (3.6 g, 90 mmol) y

la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 20 min. Se agregó una solución de cloruro de 4-cloro-2-nitrobenzoilo en THF (100 mL) en gotas a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla se apagó con agua y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se disolvió el residuo en AcOH (25 mL) y 20% H_2SO_4 (25 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C durante 6 h. Se extrajo la mezcla con etil acetato, se lavó con salmuera, agua y solución $NaHCO_3$. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (5.0 g, 33% de rendimiento) en forma de sólido amarillo claro.

1-(2-Amino-4-clorofenil)etanona

Una mezcla de metil 1-(4-cloro-2-nitrofenil)etanona (5.0 g, 25 mmol) y Fe (5.6 g, 100 mmol) en CH_3COOH (50 mL) y H_2O (50 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera,

se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo= 1:4) para obtener el producto deseado (3.8 g, 89% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

1-(2-Amino-4-cloro-5-yodofenil)etanona

A una mezcla de I_2 (4.5 g, 17.7 mmol) y Ag_2SO_4 (5.5 g, 17.7 mmol) en EtOH (100 mL), se agregó 1-(2-amino-4-clorofenil)etanona (3.0 g, 17.7 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 45 min. Se filtró el sólido y se lavó con diclorometano y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. Se extrajo el residuo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (2.0 g, 38% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 295.3 $[M + H]^+$.

N-(2-Acetil-5-cloro-4-yodofenil)acetamida

A una solución agitada de metil 2-amino-4-cloro-3-fluoro-5-yodobenzoato (2.0 g, 6.8 mmol) y piridina (1.6 g, 20.3 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C, se agregó acetil cloruro (634 mg, 8.14 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de

columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (1.4 g, 61% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 338.4 $[M + H]^+$.

N-(2-Acetil-5-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

A una solución agitada de N-(2-acetil-5-cloro-4-yodofenil)acetamida (1.4 g, 4.2 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (1.6 g, 8.3 mmol) en NMP (20 mL) a RT, se agregó CuI (235 mg, 1.24 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 90 °C durante 16 h. La mezcla se apagó con agua y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (1.0 g, 87% de rendimiento) en forma de aceite. **ESI-MS** *m/z*: 280.1 $[M+H]^+$.

1-(2-Amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etanona

La mezcla de ácido 2-acetamido-4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (1.0 g, 3.58 mmol) en HCl/MeOH (2.85 M, 10 mL) fue llevada a agitación a 60 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* para obtener el producto deseado (900 mg) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

7-Cloro-6-(trifluorometil)cinnolin-4(1H)-ona

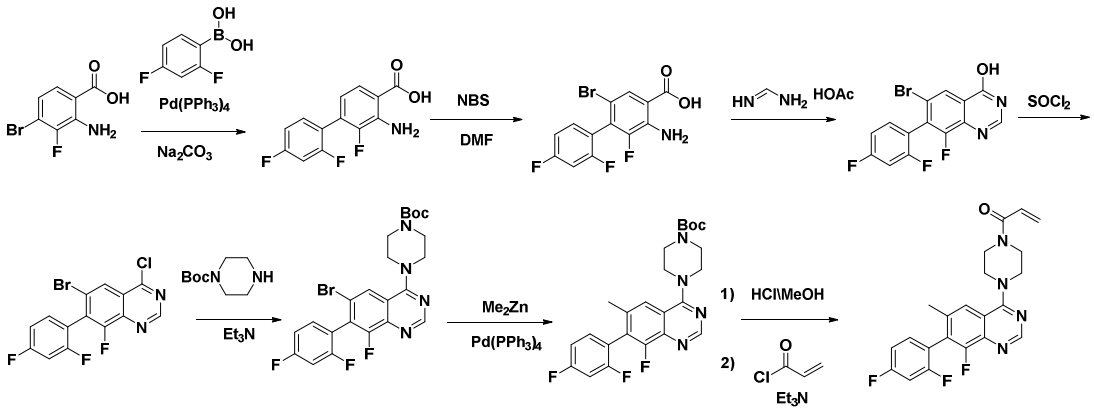
Se agregó HCl concentrado (10 mL) a 1-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etanona (900 mg, 3.58 mmol). Después que la mezcla enfrió hasta 0 °C, se agregó una solución de nitrito de sodio (259 mg, 3.76 mmol) en agua (2 mL) durante 30 min. La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min y seguidamente se realizó la agitación a 60 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada y se vertió en agua. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener el producto crudo deseado (680 mg, 77% de rendimiento).

1-(4-(7-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de 7-cloro-6-(trifluorometil)cinnolin-4(1H)-ona de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **29**. **RMN-^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.06 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.69-6.62 (dd, *J* = 14.0, 12.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* =2.6, 14.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.05-3.96 (m.4H), 3.54-3.52 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*:447.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 40

Síntesis de 1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 40 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AJ De Síntesis General

Ácido 3-Amino-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

Una mezcla de 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoic acid (400 mg, 1.71 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (405 mg, 1.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (197 mg, 0.171 mmol) y Na_2CO_3 (725 mg, 6.84 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (10 mL/2 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (374 mg, 81.9% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **ESI-MS** *m/z*: 268.1 $[M + H]^+$.

Ácido 3-Amino-6-bromo-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

Una mezcla de ácido 3-amino-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-

bifenil]-4-carboxílico (374 mg, 1.4 mmol) y NBS (249 mg, 1.4 mmol) en DMF (4 mL) fue llevada a agitación a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con H_2O y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (Éter de petróleo / etil acetato = 2:1) para obtener el producto deseado (330 mg, 67.9% de rendimiento) en forma de sólido gris. **ESI-MS** *m/z*: 345.9 $[M + H]^+$.

6-Bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-ol

Una mezcla de ácido 3-amino-6-bromo-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (330 mg, 0.95 mmol) y formimidamida acetato (790 mg, 7.6 mmol) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se apagó con agua. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración y se enjuagó con una mezcla de éter de petróleo-etil acetato-MeOH (100:10:5), se realizó el secado in vacuo para obtener el producto crudo (320 mg, 94.8% de rendimiento) en forma de sólido marrón. **ESI-MS** *m/z*: 354.9 $[M + H]^+$.

6-Bromo-4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolina

Una mezcla de 6-bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-ol (320 mg, 0.901 mmol), $SOCl_2$ (3 mL) y DMF (cat.) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 1 h. Se

permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró in vacuo para obtener el producto deseado en forma de sólido marrón el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional

terc-butil-4-(6-bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 6-bromo-4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolina fue agregado a la mezcla de terc-butil piperazin-1-carboxilato (344 mg, 1.80 mmol) y DIPEA (585 mg, 4.50 mmol) en dioxano (10 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h y seguidamente fue enfriada bruscamente con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 2: 1) para obtener el producto deseado (410 mg, 87% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido blanquecino. **ESI-MS** *m/z*: 523.1 $[M + H]^+$.

terc-butil-4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil-4-(6-bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-

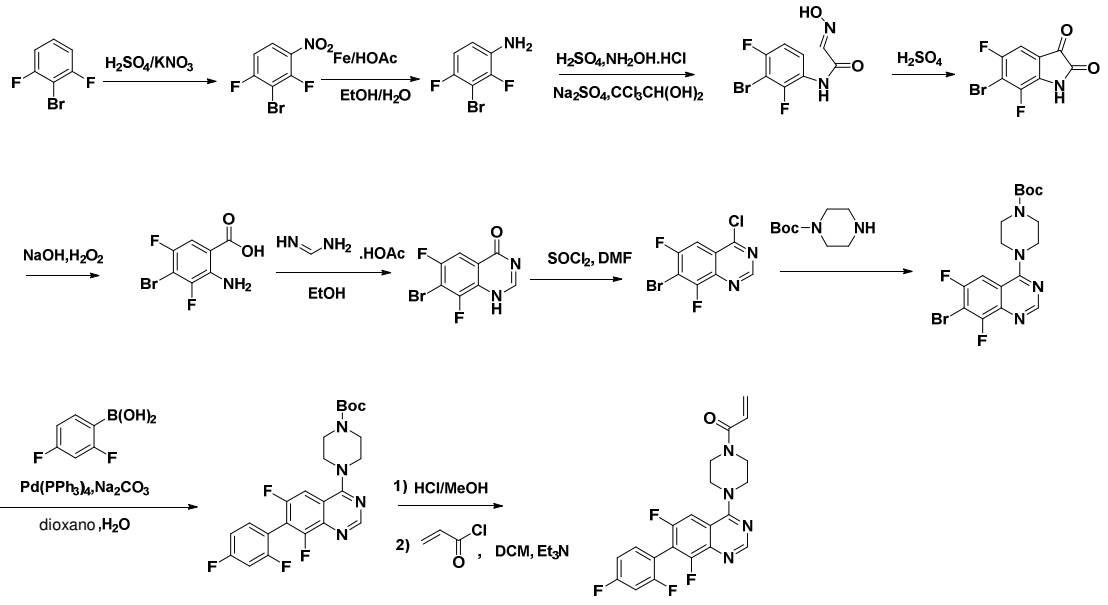
carboxilato (200 mg, 0.382 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0.0382 mmol) en THF (4 mL) a RT en atmósfera de argón, se agregó dimetilozinc (1.147 mL, 1.147 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a 50 °C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución NH_4Cl acuosa saturada y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (90 mg, 51.3% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **ESI-MS** *m/z*: 459.2 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil-4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.67 (s.1H), 7.83 (s.1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.0, 10.4, 1H), 3.87-3.77 (m, 8H), 2.26 (s.3H). **ESI-MS** *m/z*: 413.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 41

Síntesis de 1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 41 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método Y De Síntesis General

2-Bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenceno

Se agregó KNO_3 (5.20 g, 51.80 mmol) a una solución de 2-bromo-1,3-difluorobenceno (5.0 g, 26.0 mmol) en H_2SO_4 (30 mL) a 0 °C y se realizó agitación a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto en forma de sólido amarillo (5.0 g, 81% de rendimiento).

3-Bromo-2,4-difluoroanilina

A una mezcla de 2-bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenceno

(5 g, 21.01 mmol), AcOH (5.70 g, 94.53 mmol), EtOH (100 mL) y H_2O (60 mL) a RT, se agregó polvo ferroso (5.30 g, 94.53 mmol) en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla fue neutralizada con NaOH (5 N) solución y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (petróleo) para obtener el producto deseado (1.60 g, 37% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

N-(3-Bromo-2,4-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

A una mezcla de 3-bromo-2,4-difluoroaniline (1.60 g, 7.69 mmol), Na_2SO_4 (9.8 g, 68.77 mmol), 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (1 g, 5.82 mmol) y hidroxilamina clorhidrato de (1.1 g, 15.87 mmol), se agregó el ácido sulfúrico concentrado (4 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 130 °C durante 2 h y se formó el precipitado amarillo. La mezcla fue enfriada hasta RT. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con agua, se realizó el secado en el aire para obtener el producto deseado (1.3 g, 61% de rendimiento).

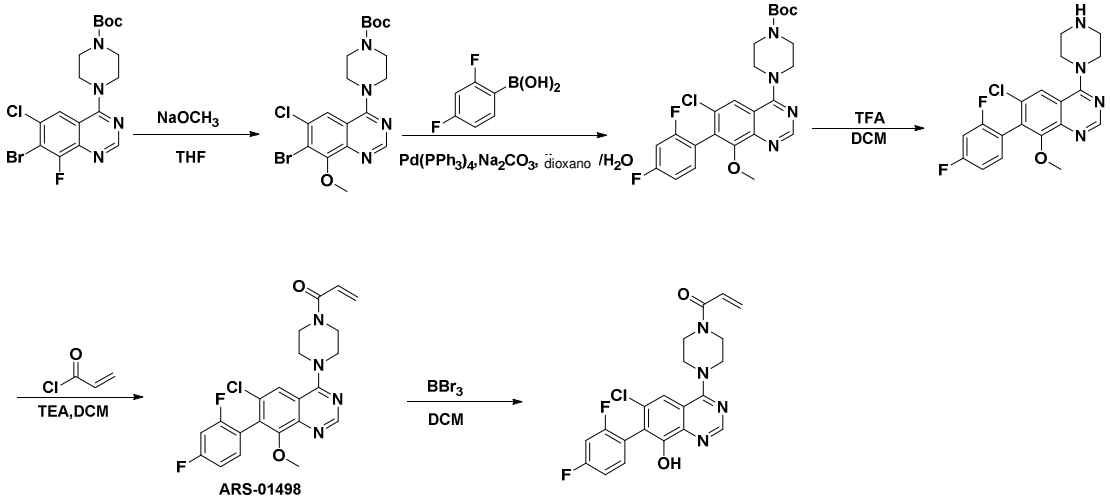
1-(4-(6,8-Difluoro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.3, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.4, 10.4 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 8 H). **ESI-MS** m/z: 417.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 42

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 42 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método Z De Síntesis General

terc-Butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (45 mg, 0.10 mmol) en THF (8 mL) a RT, se agregó CH_3ONa (17 mg, 0.15 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó

la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado en forma de sólido blanco (32 mg, 70% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 459.1 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butilo4-(7-bromo-6-cloro-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (65 mg, 0.14 mmol), ácido 2.4-difluorofenilborónico (25 mg, 0.15 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol) y Na_2CO_3 (45 mg, 0.42 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (8 mL/2 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (1% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (17 mg, 25% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 491.2 $[M + H]^+$.

6-Cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolina

A una solución de terc-butilo4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (22 mg, 0.044 mmol) en diclorometano (5 mL) a RT, se agregó TFA (1 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*.

La mezcla obtenida fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ y la solución acuosa se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado en forma de sólido blanco (17 mg, 100% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución del producto crudo obtenido anteriormente 6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolina (17 mg, 0.0448 mmol) en diclorometano (10 mL) y Et_3N (14 mg, 0.134 mmol) a 0 °C, se agregó cloruro de acrilolilo (5 mg, 0.05 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado (9 mg, 47% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82-3.92 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 445.2 $[M + H]^+$.

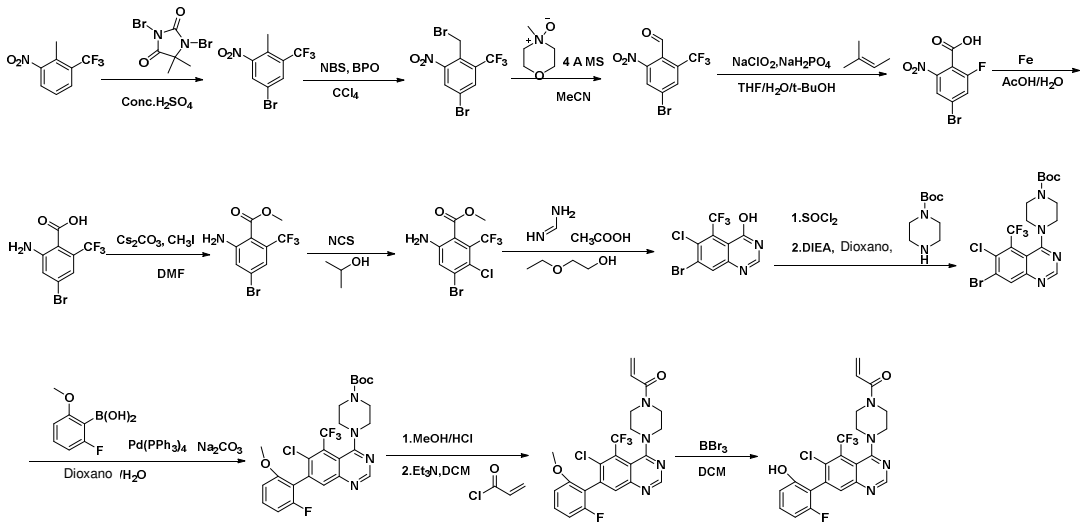
1-(4-(6-Cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-

4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (53 mg, 0.119 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C en nitrógeno, se agregó BBr_3 (298 mg, 1.19 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada desde -78 °C hasta RT durante 3 h. La mezcla fue enfriada hasta -30°C y se agregó solución $NaHCO_3$. La solución acuosa se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado en forma de sólido blanco (17 mg, 33% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 431.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 43

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 43 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AA de Síntesis General

5-Bromo-2-metil-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno

Se disolvió 2-metil-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (1 g, 4.87 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (15 mL), 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (836 mg, 2.92 mmol) se agregó en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua glacial, se agitó durante 10 min y seguidamente se extrajo con etil acetato. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.1 g).

5-Bromo-2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno

Se agregó NBS (12.6 g, 70.61 mmol) a una solución de 5-bromo-2-metil-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (19 g, 67.25 mmol) y BPO (1.63 g, 6.73 mmol) en CCl_4 (200 mL). La mezcla fue

llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla obtenida fue concentrada y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna realizando elución con éter de petróleo para obtener el producto (14 g, 58% de rendimiento).

4-Bromo-2-nitro-6-(trifluorometil)benzaldehído

A una mezcla de 5-bromo-2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (14 g, 38.88 mmol) y tamices moleculares 4Å (25 g) en MeCN (120 mL) a RT, se agregó N-metilmorfolin N-óxido (9.2 g, 82.14 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada en atmósfera de argón durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con etil acetato y se filtró. Se lavó el filtrado con H_2O, 1 N HCl y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (4.1 g, 37% de rendimiento) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ácido 4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico

A una solución de 4-bromo-2-nitro-6-(trifluorometil)benzaldehído (4.1 g, 13.75 mmol) en una mezcla de THF, se agregó H_2O y t-BuOH a -5 °C, $NaClO_2$ (4.97 g, 55.03 mmol) y NaH_2PO_4 (6.6 g, 55.03 mmol). La mezcla fue tratada con 2-metilobut-2-eno (6.75 g, 96.25 mmol) en gotas. La reacción fue llevada a agitación a 0 °C durante 1.5 h y se concentró *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua, se acidificó con 2 N HCl a pH 4-5 y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó

la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo (4.4 g) el cual se usó directamente en el paso siguiente.

Ácido 2-Amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoico

A una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico (4.4 g, 12.9 mmol) en una mezcla de AcOH (40 mL) y H2O (20 mL), se agregó Fe (3.6 g, 64.5mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto meta (3.1 g) sin purificación adicional.

Metil 2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoato

Se agregó Cs_2CO_3 (4.82 g, 14.79 mmol) a una solución de ácido 2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoico (2.8 g, 9.86 mmol) en DMF (30 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 40 min. A esta mezcla, se agregó en gotas CH_3I (1.4 g, 9.86 mmol) y se continuó la agitación a RT durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:10) para obtener el producto deseado (2.9 g, 97% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benzoato

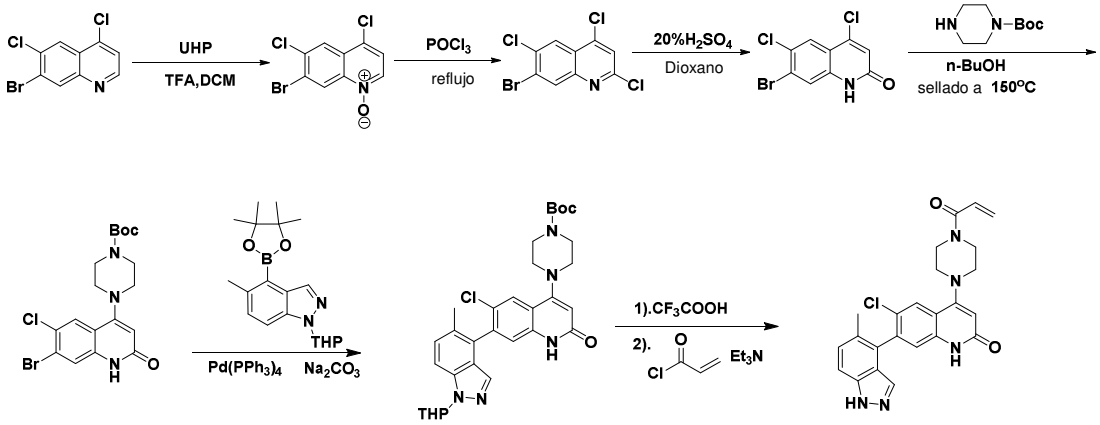
A una solución de metil 2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoato (2.8 g, 9.39 mmol) en alcohol isopropílico (45 mL) a RT, NCS (1.51 g, 11.28 mmol) se agregó en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió que la mezcla enfriara hasta RT y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:20) para obtener el producto deseado (860 mg, 27% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benzoato de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35-7.33 (m , 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.74-5.70 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.4 6(m, 2H). **ESI-MS** m/z: 481.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 44

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona



El Ejemplo 44 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AB de Síntesis General

7-Bromo-4,6-dicloroquinolina N-óxido

A una solución agitada de 7-bromo-4,6-dicloroquinolina (500 mg, 1.82 mmol) en DC en argón, se agregó UHP (359 mg, 3.82 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0 °C y se agregó TFA (415 mg, 3.64 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla se lavó con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (450 mg, 85% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 292.3 $[M + H]^+$.

7-Bromo-2,4,6-tricloroquinolina

La mezcla de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinolin N-óxido (450 mg, 1.55 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 1 h. Se concentró la mezcla hasta secar y se dividió el residuo entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se

purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (400 mg, 84% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 310.1 $[M+H]^+$.

7-Bromo-4,6-dicloroquinolin-2(1H)-ona

La mezcla de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinolina (400 mg, 1.29 mmol) en 20% H_2SO_4 (10 mL) y dioxano (10 mL) fue llevada a agitación a 140 °C durante 8 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (250 mg, 66% de rendimiento) en forma de sólido **ESI-MS** *m/z*: 292.1$[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-1,2-dihidro-2-oxoquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloroquinolin-2(1H)-ona (250 mg, 0.856 mmol) y terc-butil piperazin-1-carboxilato (796 mg, 4.28 mmol) en n-BuOH (10 mL) fue llevada a agitación a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice

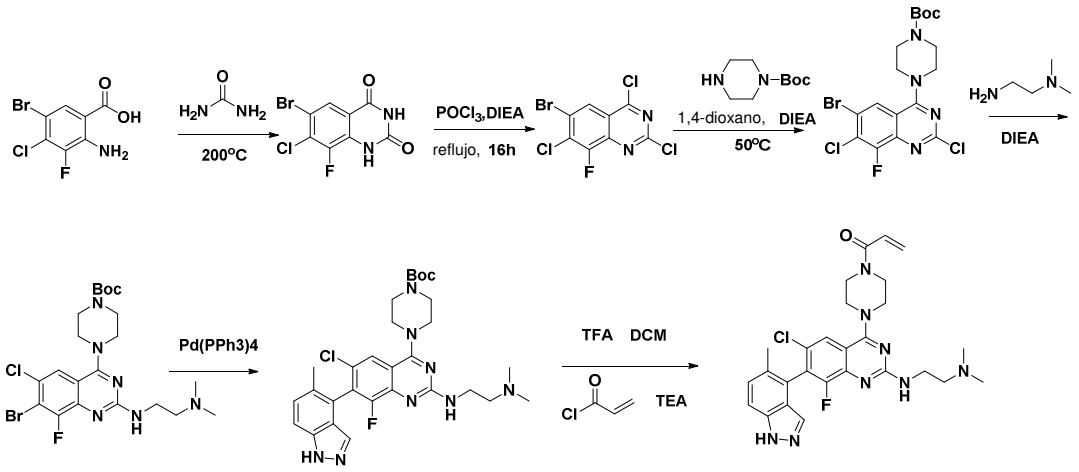
(diclorometano/MeOH = 30:1) para obtener el producto deseado (180 mg, 47% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 442.1[M+H]$^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-1,2-dihidro-2-oxoquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.15 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90-6.84 (dd, *J* = 12.0, 16.4 Hz, 1H), 6.20-6.15 (dd, *J* =2.4, 16.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.77-5.74 (dd, *J* =2.1, 10.0 Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.17(s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 450.2 [M+H]$^+$.

EJEMPLO 45

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 44 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AC de Síntesis General

7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

Una mezcla de metil 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoic acid (10.0 g, 39.9 mmol) y urea (12 g, 199.6 mmol) fue llevada a agitación a 200 °C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se trituró con etil acetato, se realizó el secado para obtener el producto crudo (13g) en forma de sólido marrón.

7-Bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina

La mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (13 g, 44.5 mmol) en $POCl_3$ (200 mL) y DIPEA (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se

permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para retirar $POCl_3$. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (5% etil acetato / éter de petróleo) y seguidamente se lavó con HCl (1M) para obtener el producto (10.4 g, 74% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

4-(7-Bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (10.4 g, 33.3 mmol) y DIEA (29 mL, 167 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) a RT, se agregó terc-butil piperazin-1-carboxilato (6.2 g, 33.3 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50 °C durante 20 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (MeOH/diclorometano =1:200) para obtener el producto deseado (6 g, 40% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 447.2 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0.63 mmol) en propan-2-ol (10 mL), se agregó DIEA (243 mg,

1.88 mmol) y N^1, N^1-dimetiletan-1,2-diamina (166 mg, 1.88 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 95 °C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1 – 5% MeOH /diclorometano) para obtener el producto deseado (230 mg, 69% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 531.3 $[M+H]^+$.

1-(4-(2-(2-(Dimetilamino)etilamino)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

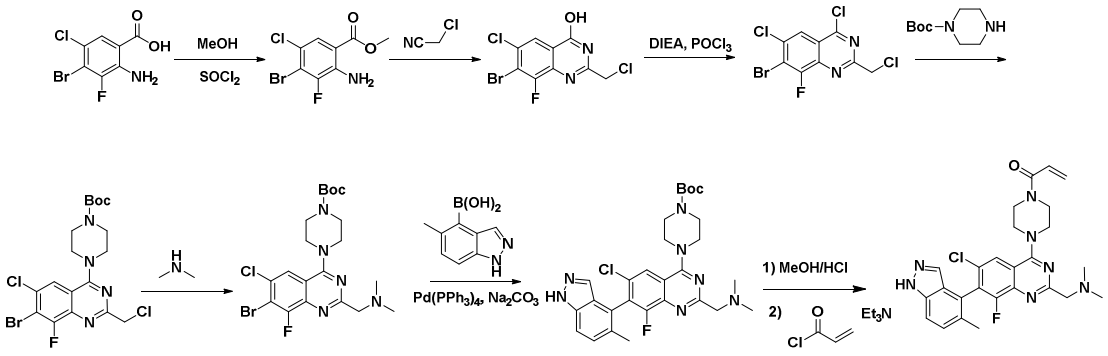
Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(2-(2-(dimetilamino)etilamino) -6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en tres pasos siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**.

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 6.96-7.32 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.2, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.1, 10.3 Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 8H), 3.45 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 9H). **ESI-MS** *m/z*: 537.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 46

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-

(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 46 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AD de Síntesis General

Metil 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoato

A una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (1.0 g, 3.746 mmol) en CH_3OH (30 mL), se agregó $SOCl_2$ (4.457g, 37.46 mmol) en gotas y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 100 °C durante 16 h. Se retiró el solvente y se disolvió el residuo en etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (etil acetato/éter de petróleo = 1:10) para obtener el producto como sólido rosado (848 mg, 81% de rendimiento).

7-Bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-ol

Se burbujeó con gas HCl una mezcla de metil 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoato (500 mg, 1.779 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (667 mg, 8.895 mmol) en dioxano (30 mL), a

RT durante 1 h y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente Et_2O (20 mL) se agregó a la misma. Después de agitar durante 1 h, se filtró la mezcla y se recogió el sólido blanco. Se disolvió el sólido blanco en etil acetato y se lavó con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto en forma de sólido blanco (605 mg, 104% de rendimiento).

7-Bromo-4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolina

Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-ol (300 mg, 0.925 mmol) y DIEA (3 mL) en $POCl_3$ (30 mL) fue llevada a agitación a 130 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se realizo la azeotropía con tolueno. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:6) para obtener el producto como un sólido de color naranja (320 mg, 100% de rendimiento).

terc-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolina (320 mg, 0.936 mmol) y terc-butil piperazin-1-carboxilato (260 mg, 1.397 mmol) en *i*-PrOH (30 mL) fue llevada a agitación a 75 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se disolvió el residuo en etil acetato, se lavó con

solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:4) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (422 mg, 92% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 495.2 $[M+H]^+$.

terc-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolina (422 mg, 0.857 mmol) y dimetiloamina (2.0 M en THF, 4.7 mL) fue llevada a agitación a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con etil acetato, se lavó con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/MeOH = 30:1) para obtener el producto en forma de aceite espeso de color naranja (437 mg, 100% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 504.2 $[M+H]^+$.

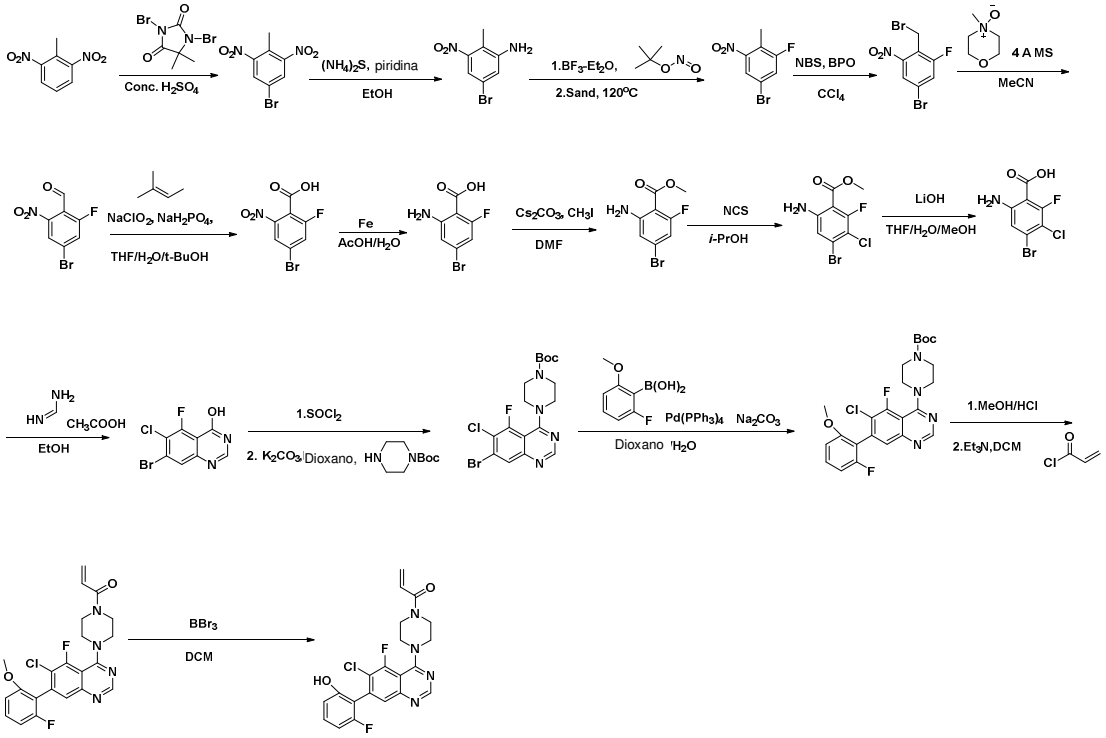
1-(4-(6-Cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en tres pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62

(m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.88 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 17.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (m, 8H), 2.82 (s, 6H), 2.17 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 508.2[M +H]$^+$.

EJEMPLO 47

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 47 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AE de Síntesis General

5-Bromo-2-metil-1,3-dinitrobenceno

A una solución de 2-metil-1,3-dinitrobenceno (10 g,

54.91 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (150 mL), se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (9.42 g, 32.94 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua glacial, se agitó durante 10 min y seguidamente se extrajo con etil acetato. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se concentró para obtener el producto crudo (15 g).

5-Bromo-2-metil-3-nitroanilina

A una mezcla de 5-bromo-2-metil-1,3-dinitrobenceno (11.2 g, 42.91 mmol) y piridina (15.6 g, 197.47 mmol) en EtOH (230 mL), se agregó en gotas $(NH_4)_2S$ (39 g, 22% en agua) durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua y se realizó agitación a 0 °C durante 10 min. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con agua, se realizó el secado al vacío para obtener 10.5 g de producto crudo.

5-Bromo-1-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno

A una mezcla de 5-bromo-2-metil-3-nitroanilina (9.5 g, 41.12 mmol) y BF_3-Et_2O (8.7 g, 61.67 mmol) en THF (30 mL) y diclorometano (60 mL) a -10 °C, se agregó nitrito de terc-butil (5.1 g, 49.34 mmol) en gotas y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 mL) y se agitó durante 5 min. Se recogió el sólido mediante filtración, se realizó el secado *in vacuo*. El producto crudo fue mezclado con arena y calentado hasta 120 °C

durante 40 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se enjuagó con diclorometano. Se concentró la capa orgánica *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el producto (3.6 g, 37.5% de rendimiento).

5-Bromo-2-(bromometil)-1-fluoro-3-nitrobenceno

A una solución de 5-bromo-1-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (11.2 g, 47.86 mmol) y BPO (1.2 g, 4.79 mmol) en CCl_4 (150 mL), se agregó NBS (10.2 g, 57.43 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 18 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el producto (11.7 g, 78% de rendimiento).

4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehído

A una mezcla de 5-bromo-2-(bromometil)-1-fluoro-3-nitrobenceno (10 g, 41.28 mmol) y tamices moleculares 4Å (25 g) en MeCN (120 mL) a RT, se agregó N-metilomorfolina N-óxido (9.2 g, 82.14 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada en atmósfera de argón durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con etil acetato y se filtró. Se lavó el filtrado con H_2O, 1 N HCl y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto (6.82 g, 67%) el cual se usó en el paso

siguiente sin purificación adicional.

Ácido 4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehído (4 g, 16.13 mmol) en THF-H_2O-t-BuOH a -5 °C, se agregó $NaClO_2$ (5.83 g, 64.51 mmol) y NaH_2PO_4 (7.74 g, 64.51 mmol) seguido de la adición de 2-metilobut-2-eno (7.92 g, 112.91 mmol) en gotas. La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 1.5 h y se concentró *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua y se acidificó con 2 N HCl hasta un pH 4-5. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (4.8 g) el cual se usó en el paso siguiente directamente.

Ácido 2-Amino-4-bromo-6-fluorobenzoico

A una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico (4.8 g, 18.18 mmol) en AcOH (40 mL) y H_2O (20 mL), se agregó Fe (5.1 g, 90.9 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (2.75 g) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Metil 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoato

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoico (2.75 g, 11.75 mmol) en DMF (40 mL), se agregó Cs_2CO_3 (5.74 g, 17.63 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 40 min. A esta mezcla, se agregó en gotas CH_3I (1.75 g, 12.33 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:15) para obtener el producto deseado (2.32 g, 80% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoato

A una solución de metil 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoato (3.8 g, 15.48 mmol) en alcohol isopropílico (45 mL) a RT, se agregó NCS (2.2 g, 16.25 mmol) en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 4 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:30) para obtener el producto deseado (1.68 g, 38% de rendimiento).

Ácido 6-Amino-4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoico

A una solución de metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-

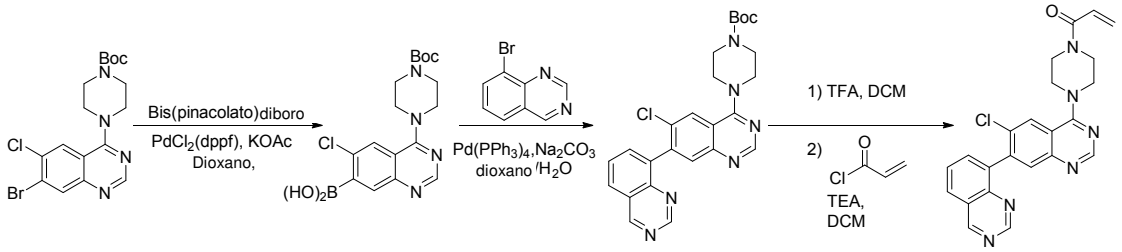
2-fluorobenzoato (200 mg, 0.71 mmol) en una mezcla de THF (5 mL), se agregó H_2O (2 mL) y MeOH (1mL), $LiOH.H_2O$ (297 mg, 7.08 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua y se acidificó con 2 N HCl hasta un pH 4-5. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (189 mg, 100% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de ácido 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoico de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.19-6.14 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.75-5.72 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 431.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 48

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 48 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AF de Síntesis General

Ácido (4-(4-(terc-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)boronico

Se desgasificó la mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato(1.45 g, 1.0 eq), bis(pinacolato)diboro (2.02 g, 2.3 eq.) y acetato de potasio (1.66 g, 5.0 eq) en dioxano por medio de gas nitrógeno. Después de agregar $PdCl_2$(dppf) (306 mg, 0.11 eq.), la mezcla de reacción fue desgasificada de nuevo por medio de gas nitrógeno. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 120 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el producto deseado en 43% de rendimiento.

***terc-butil* 4-(6-cloro-[7,8'-biquinazolin]-4-il)piperazin-1-carboxilato**

A una solución de ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-

il)borónico (108 mg, 1.0 eq.) en dioxano (4 mL) en el tubo sellado, se agregó 8-bromoquinazolina (79 mg, 1.3 eq.), $PdCl_2$(dppf) (26 mg, 0.1 eq.) y Na_2CO_3 acuoso (1M, 2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 120 °C durante 5 min en el reactor de microondas. Después de enfriar, se filtró y se dividió entre EtOAc y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se usó directamente el residuo en el paso siguiente.

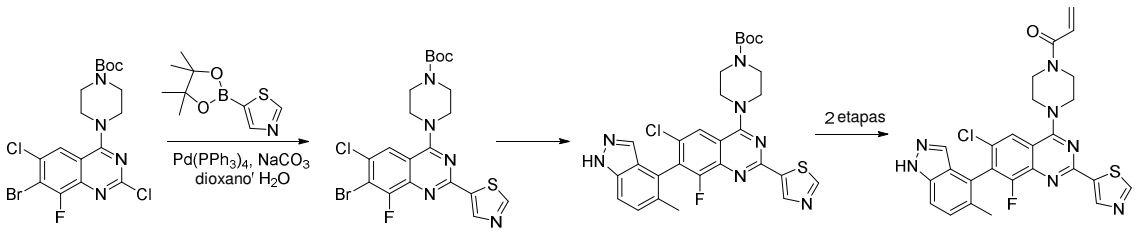
1-(4-(6-cloro-[7,8'-biquinazolin]-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se agregó TFA (1 mL) al *terc-butil* 4-(6-cloro-[7,8'-biquinazolin]-4-il)piperazin-1-carboxilato (131 mg, 1.0 eq.) obtenido previamente en DCM (10 mL). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. A una solución del compuesto crudo obtenido anteriormente en Et_3N (0.5 mL, 13.0 eq) y diclorometano (10 mL), se agregó cloruro de acrilolilo (0.062 mL, 2.8 eq.) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1.5 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para retirar DCM. Se disolvió el residuo en EtOAC. Se lavó con agua, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Después de la purificación por columna, se obtuvo el producto deseado con 44% de rendimiento, siguiendo tres pasos a partir de ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)boronico. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.73 (s, 1H), 9.26

(s, 1H), 8.700 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 7, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.891 (s, 1H), 6.84 (dd, , *J* = 17, 10.5Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.5Hz, 1H), 3.92–3.79 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 431.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 49

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 49 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AG de Síntesis General

terc-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Se agregó 5-(4,4,5,5-Tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (67 mg, 1.1 eq.) y tetraquis (158 mg, 0.5 eq.) a *terc-butil* 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (133 mg, 1.0 eq.) en dioxano (6 mL) y Na_2CO_3 acuoso (1 M, 3 mL) en el tubo sellado. La mezcla de reacción fue llevada a agitación a 120 °C en actor de microondas durante 15 min. Después de enfriar, a esta mezcla de ácido (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico (267

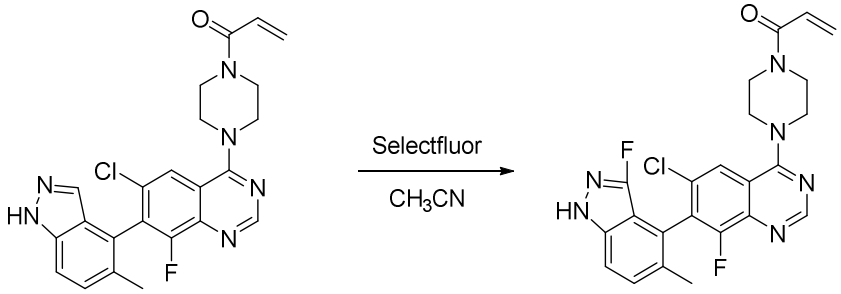
mg, 5.1 eq.), tetraquis (164 mg, 0.5 eq.), se agregó 4 mL de dioxano y 2 mL de Na_2CO_3 acuosa (1M). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 120 °C en el reactor de microondas durante 45 min. Después de enfriar, se filtró y se dividió entre EtOAc y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 10 : 1) para obtener el producto deseado (88 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 580 $[M + H]^+$.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **46**. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.19 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.5, 2.5Hz, 1H), 4.06-3.82 (m, 8H), 2.18 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 534.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 50

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 50 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AH de Síntesis General

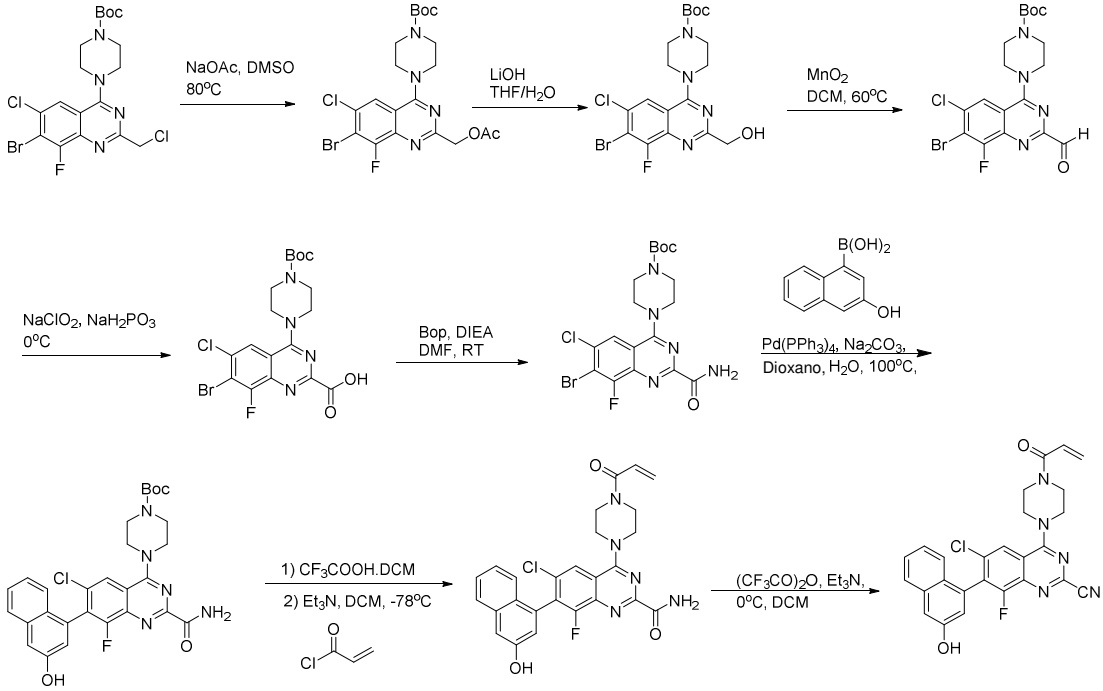
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (45.1 mg, 0.1 mmol) y Selectfluor (53 mg, 0.15 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue llevada a agitación a 120 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice via Isolera One (MeOH/DCM = 0- 5%) para obtener el producto deseado (4.4 mg). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75-4.01 (m, 8H), 2.24 (s, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 469.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 51

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-

(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo



terc-butil 4-(2-(acetoximmetil)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-(clorommetil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (288 mg, 0.59 mmol) en DMSO (10 mL), se agregó NaOAc (143 mg, 1.75 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 2 h. Se dividió la mezcla entre metil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2) para obtener el producto (306 mg, 100% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 519.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-

(hidroximmetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(2-(acetoximmetil)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (306 mg, 0.59 mmol), $LiOH.H_2O$ (99 mg, 2.64 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) fue agitada a RT durante 1 h. Se extrajo la mezcla con acetato de metilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto (286 mg, 100% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 477.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-formilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(hidroximmetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (286 mg, 0.60 mmol) y MnO_2 (523 mg, 6.01 mmol) en diclorometano (30 mL) fue agitada a 60 °C durante 16 h. Se purificó la mezcla mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:1) para obtener el producto en forma de sólido de color naranja (212 mg, 74.5% de rendimiento). **ESI-MS***m/z*: 505.2 $[M+H]^+$.

Ácido 7-Bromo-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-carboxílico

A una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-formilquinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato (212 mg, 0.45 mmol) en THF (10 mL), t-BuOH (10 mL), DCM (5 mL) y H_2O (10 mL) a 0 °C, se agregó NaH_2PO_4 (215 mg, 1.79 mmol) y

$NaClO_2$ (162 mg, 1.79 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada a 0 °C for 1 h. A esta mezcla, se agregó 2-mmetilbut-2-eno (219 mg, 3.13 mmol) y se mantuvo la agitación durante 1 h. Se concentro la mezcla *in vacuo* y se diluyó el residuo con 1M HCl (30 mL) y se extrajo con acetato de metilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo en forma de sólido amarillo (257 mg) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación. **ESI-MS** *m/z*: 489.1 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-2-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de ácido 7-bromo-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8- fluoroquinazolin-2-carboxílico (257 mg, 0.53 mmol), NH_4Cl (112 mg, 2.10 mmol), BOP (464 mg, 1.05 mmol) en DMF (10 mL) a RT, se agregó en gotas DIEA (271 mg, 2.10 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla fue agitada durante 1 h. Se extrajo la mezcla con acetato de metilo, se lavó com solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/MeOH = 40:1) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (163 mg, 63.5% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 490.1 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(2-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-2-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato (80 mg, 0.16 mmol), ácido (3-hidroxinaftalen-1-il)borónico (34 mg, 0.18 mmol), Na_2CO_3 (86 mg, 0.82 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (5 mL) fue agitada a 100 °C por 16 h. Se dividió la mezcla entre metil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / MeOH = 30 : 1) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (35 mg, 40.2% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 552.2 $[M+H]^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazoline-2-carboxamida

Una mezcla de terc-butil-4-(2-carbamoil-6-cloro-8-fluoro- 7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (35 mg, 0.066 mmol) en diclorometano (10 mL) y CF_3COOH (2 mL) fue agitada a R.T. durante 0.5 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se disolvió el residuo en diclorometano (20 mL) y Et_3N (32 mg, 0.317 mmol). La mezcla fue agitada a -78 °C y se agregó en gotas acriloil cloruro (5.4 mg, 0.063 mmol) en diclorometano (0.8 mL). La mezcla fue agitada a -78°C durante 5 min y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con diclorometano. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó

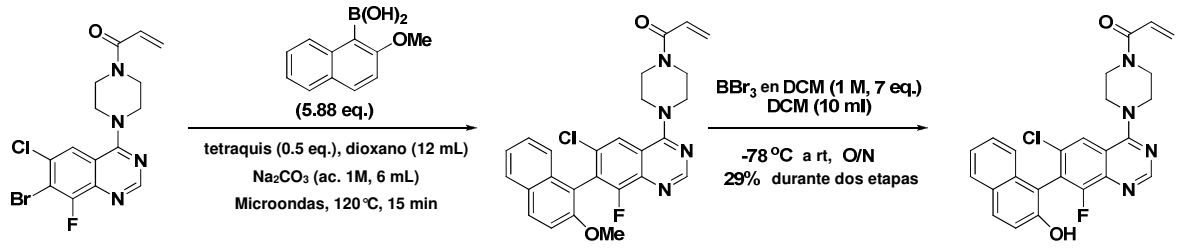
el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / MeOH = 40 : 1 a 15 : 1) para obtener el producto en forma de sólido blanco (33 mg). **ESI-MS** *m/z*: 506.2 $[M+H]^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo

A la mezcla agitada de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il) quinazolin-2-carboxamide (33 mg, 0.065 mmol) y Et_3N (33 mg, 0.326 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó $(CF_3CO)_2O$ (68 mg, 0.326 mmol) y la mezcla obtenida se agitó durante 0.5 h. La mezcla fue enfriada bruscamente com solución $NaHCO_3$ saturada y se extrajo com diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano /MeOH = 40:1) para obtener el producto en forma de sólido blanco (6 mg, 18.8% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.48-7.10 (m, 5H), 6.86 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.89 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 488.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 52

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se agregó ácido (2-Metoxinaftalen-1-il)borónico (904 mg, 98%, 5.88 eq.) y tetraquis (431 mg, 0.5 eq.) a una mezcla de 1-(4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (297 mg, 1.0 eq.) en 1,4-dioxano (12 mL) y Na_2CO_3 acuoso (1M, 6 mL) en el tubo sellado. La reacción mezcla fue calentada a 120 °C en el reactor de microondas durante 15 min. Después de enfriar, se filtró. Se diluyó el filtrado con acetato de metilo, y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica se separada con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se usó directamente el residuo en el paso siguiente.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-methoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida anteriormente en diclorometano (10 mL) a -78 °C, se agregó BBr_3 en DCM (1M, 4.7 ml, 7 eq.) en gotas y la mezcla obtenida se agitó desde -78 °C hasta temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada a 0 °C. Se dividió la mezcla entre

diclorometano y agua. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante flash cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH/DCM = 1–10%) para obtener el producto deseado (100 mg, 29% de rendimiento en 2 pasos) a modo de sólido blanco. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 3 H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, , *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, , *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, , *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96–3.79 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 463.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 53

PRUEBA BIOQUÍMICA DE LOS COMPUESTOS

Se prepararon los compuestos de prueba como soluciones madre 10 mM en DMSO (Fisher cat# BP-231-100). Se diluyó proteína KRAS G12C 1–169, marcada con his, carga GDP hasta 2 µm en solución amortiguadora (20mM Hepes, 150mM NaCl, 1mM $MgCl_2$). Se probaron los compuestos para determinar su actividad, según se indica:

Se diluyeron los compuestos hasta una concentración de prueba final 50X en DMSO en placas de almacenamiento de 96 pocillos. Se llevaron las soluciones madre del compuesto al mezclador vórtex antes del uso y se observó cuidadosamente para detectar cualquier señal de precipitación. Las diluciones fueron las siguientes:

- Para una concentración de compuesto final 100µM,

se diluyeron los compuestos hasta 5000µM (5µl 10mM solución madre de compuesto + 5µl DMSO y se mezcló bien con pipeta.

– Para una concentración de compuesto final 30µM, se diluyeron los compuestos hasta 1500µM (3µl 10mM solución madre de compuesto + 17µl DMSO) y se mezcló bien con pipeta.

– Para una concentración de compuesto final10µM, se diluyeron los compuestos hasta 500µM (2µl 10mM solución madre de compuesto + 38µl DMSO) y se mezcló bien con pipeta.

Se agregó 49µl de la solución madre de proteína en cada pocillo de una placa PCR de 96 pocillos (Fisher cat# 1423027). Se agregó 1µl de los compuestos diluidos 50X a los pocillos apropiados en la placa PCR usando un pipeteador de 12 canales. Se mezclaron las reacciones cuidadosamente y a fondo con pipeta arriba/abajo con un pipeteador multicanal de 200µl. Se selló la placa con cierre hermético de placa de aluminio y se guardó en una gaveta a temperatura ambiente durante 30 min, 2 horas o 24 hrs. Se agregó posteriormente 5µl de 2% ácido fórmico (Fisher cat# A117) en DI H_2O a cada pozo seguido de mezclado con pipeta. Se liberó la placa posteriormente con cierre hermético de aluminio y se guardó en hielo seco hasta su análisis, según se describe a continuación.

Se analizaron las pruebas descritas anteriormente mediante espectrometría de masas de conformidad con el procedimiento siguiente:

Se fija el instrumento MS en polaridad positiva, 2

GHz de resolución y modo de masa baja (1700) y se deja equilibrar durante 30 minutos. Seguidamente se calibra el instrumento, se cambia a modo adquisición y se carga el método apropiado.

Al cabo de otro período de equilibrio de 30 minutos, se hace pasar un lote vacante (*es decir,* solución amortiguadora) para cerciorarse de que el equipo funciona adecuadamente. Se descongelan las muestras a 37°C durante 10 minutes, se centrifugan rápidamente y se transfieren a la parte superior del banco. A los pocillos A1 y H12 se agrega 1 uL 500 uM de péptido convencional interno y se centrifugan las placas a 2000 x g durante 5 minutos. Se ejecuta el método posteriormente y se registran las masas de cada pocillo individual.

Las masas (para las cuales se desea información de integración) de cada pocillo se colocan en el mapa de placas y se exporta del análisis. Lo mismo se hace con las masas de estándares internos. Se extraen los datos a 50 ppm para el estado de carga +19 y se asigna la identidad del pozo A1 usando el pasador de estándar interno u se integra. Se exportan los datos de valores máximos como una lista TOF y se repiten los pasos anteriores individualmente, para los estados de carga +20, 21, 22, 23, 24 y 25.

Otros análisis en vitro realizados son:

Inhibición del crecimiento celular:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular mediado por RAS. Las células que expresan un tipo natural o un mutante RAS se colocan en placas de fondo blanco transparente, 96 pocillos, a una densidad de 5,000 células por pocillo. Se permite que las células se fijen durante aproximadamente 2 horas después de la colocación en la placa antes de agregar un compuesto revelado en el presente documento. Al cabo de ciertas horas (por ejemplo, 24 horas, 48 horas, o 72 horas del crecimiento celular), se determina la proliferación celular midiendo el contenido total ATP con ayuda del reactivo Cell Titer Glo (Promega) de conformidad con las isntrucciones del fabricante. Se determina la proliferación EC50 analizando las respuestas a dosis de un compuesto de 8 puntos a intervalos semilogarítmicos, disminuyendo a partir de 100 µM.

Inhibición de transducción de señales mediadas por RAS:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos revelados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS. Las células que expresan una RAS natural o mutante (como por ejemplo G12C, G12V, o G12A) se tratan con o sin un compuesto (células control). La inhibición de la señalización RAS por uno o más compuestos es demostrada mediante una disminución del nivel estacionario de MEK

fosforilado y/o uniones Raf en las células tratadas con uno o más de los compuestos en comparación con las células control.

Inhibición de la transducción de señalización mediada por RAS:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos revelada en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS. Las células que expresan un tipo natural o mutante de RAS (como por ejemplo G12C, G12V, o G12A) son tratados con o sin un compuesto (células control). La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos se demuestra por la unión porcentual del compuesto a la proteína RAS mutada con G12C en las células tratadas con uno o más sujetos compuestos según se compara con las células control.

Inhibición de transducción de señalización mediada por RAS:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos revelados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS. Las células que expresan un tipo natural o mutante de RAS (como por ejemplo G12C, G12V o G12A) se tratan con o sin un compuesto (células control). La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos se demuestra mediante una disminución de la unión del complejo RAS a moléculas de señalización aguas (por ejemplo Raf) en células tratadas con uno o más compuestos en comparación con las células control.

Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 fue tratado

de conformidad con los métodos anteriores y se determinó que se unen de forma covalente a KRAS G12C en una medida de como mínimo aproximadamente 5% (*es decir*, como mínimo aproximadamente 5% de la proteína presente en el pocillo se une de forma covalente al compuesto de prueba).

Tabla 2

Actividad de Compuestos representativos*

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
1	+++	2	+	3	+	4	++++
5	+++	6	+++	7	++++	8	++
9	+++	10	++	11	++++	12	+
13	++	14	++	15	+++	16	++
17	+	18	++	19	++	20	+
21	+++	22	+	23	++	24	+
25	++	26	++	27	++	28	+
29	+	30	+	31	+	32	+
33	++	34	+++	35	+	36	+
37	++	38	++	39	+	40	+++
41	+	42	+++	43	+++	44	+++
45	+	46	++++	47	++++	48	++++
49	++++	50	+	51	++++	52	++++
53	++++	54	++	55	++++	56	++++
57	+	58	+++	59	++++	60	+
61	+	62	+	63	+	64	++
65	+	66	++++	67	+++	68	+
69	+	70	+++	71	+	72	++

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
73	++	74	+++	75	+	76	+
77	+++	78	+	79	+	80	+
81	+++	82	+	83	++	84	++
85	+++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+	91	++	92	+
93	+	94	++	95	++	96	+
97	++	98	+	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	++	104	+++
105	+	106	++++	107	++++	108	++
109	++++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	++++	122	++	123	++++	124	+++
125	++++	126	++++	127	++++	128	+++
129	+	130	+	131	+	132	+++
133	++	134	++	135	+	136	++
137	+	138	++++	139	++++	140	+++
141	+	142	+	143	+++	144	+
145	++++	146	++++	147	++	148	+++
149	+	150	++++	151	+	152	+++
153	++++	154	++	155	++	156	++
157	+	158	++++	159	+++	160	+
161	++	162	+	163	+	164	+
165	N/A	166	+	167	+	168	++
169	+++	170	+	171	+++	172	+++
173	++++	174	++	175	+++	176	+++

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
177	+	178	+	179	+	180	+
181	+	182	+++	183	+++	184	++++
185	++	186	+++	187	+++	188	+++
189	++	190	+	191	+++	192	++
193	++	194	++++	195	++++	196	++++
197	++	198	++++	199	N/A	200	++
201	+++	202	+++	203	++++	204	+++
205	+	206	+++	207	++++	208	++++
209	++++	210	++++	211	+	212	++++
213	++	214	+	215	++	216	+
217	+++	218	+++	219	+	220	+++
221	++	222	+++	223	+	224	+++
225	++	226	+	227	++++	228	+
229	++	230	+	231	+++	232	+
233	+++	234	++++	235	+++	236	+++
237	++++	238	+++	239	+++	240	+++
241	+	242	++++	243	++++	244	+
245	+	246	++++	247	+++	248	N/A
249	+	250	++	251	++++	252	++++
253	++++	254	+++	255	+++	256	+++
257	++++	258	++	259	+++	260	++
261	+	262	+	263	+	264	++
265	+	266	+++	267	+	268	+++
269	+++	270	+++	271	+++	272	++++
273	++++	274	++++	275	++	276	+
277	+	278	++	279	+++	280	+++

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
281	++	282	+++	283	++	284	++++
285	+++	286	+	287	++	288	++
289	+++	290	+++	291	++++	292	+
293	++++	294	++++	295	+	296	+
297	+	298	++	299	+	300	++
301	++	302	+++	303	++	304	++
305	++	306	++	307	++	308	+++
309	+++	310	++++	311	+++	312	++++
313	+++	314	++++	315	+	316	++
317	N/A	318	+	319	++	320	++
321	+	322	+++	323	+++	324	+
325	++	326	+	327	++	328	+
329	++	330	++	331	++	332	++
333	+	334	++++	335	++++	336	+++
337	+	338	++	339	++++	340	++++
341	++++	342	++++	343	+++	344	+++
345	++++	346	++++	347	++++	348	++++
349	+++	350	++++	351	++++	352	++++
353	++++	354	++++	355	++++	356	+++
357	++++	358	++++	359	++++	360	++++
361	++++	362	++	363	++++	364	++++
365	++++	366	++++	367	++++	368	++++
369	++++	370	+	371	++	372	+++
373	+++	374	+++	375	+++	376	N/A

* Aglutinación correspondiente a los compuestos 1-47 medida a 24 h; Aglutinación correspondiente a los compuestos 48-246

medida a 2 h; Aglutinación correspondiente a los compuestos 247-375 medida a 30 min. N/A = resultados pendientes

+ Indica actividad de aglutinación de 5% a 25%

++ Indica actividad de aglutinación superior a 25% y hasta 50%

+++ Indica actividad de aglutinación superior a 50% y hasta 75%

++++ Indica actividad de aglutinación superior a 75%

Todas las patentes EE.UU., publicaciones de solicitudes de patentes EE.UU., solicitudes de patentes EE.UU., patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones no de patentes a las cuales se hace referencia en esta descripción o la Hoja de Datos de Solicitud anexa quedan incorporadas en su totalidad al presente documento mediante referencia, en la medida en que no sean inconsistentes con la presente descripción.

La Solicitud de patente provisional de EUA No. de Serie 61/889,460 presentada el 10 de octubre de 2013, Solicitud de patente provisional de EUA No. de Serie 62/034,619 presentada el 7 de agosto de 2014, Solicitud de patente provisional de EUA No. de Serie 62/052,366 presentada el 18 de septiembre de 2014, Solicitud de patente Jordana No. de Serie 289/2014 presentada el 9 de octubre de 2014 y Solicitud de patente de Taiwán titulada “INHIBITORS OF KRAS G12C” presentada el 9 de octubre de 2014 se incorporan en la presente para

referencia, en su totalidad.

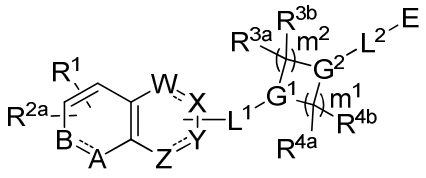
A partir de lo anterior, cabe apreciar que, si bien han sido descritas modalidades específicas de la invención en el presente documento a los fines de ilustración, se pueden hacer diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la invención. Por lo tanto, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones anexas.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

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



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, profármaco o estereoisómero del mismo, caracterizado porque:

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^{6a} o Z es NH cuando Y es C=O;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es heterociclilo, heteroarilo o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-

C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada caso, por separado H, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $–CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b,

son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo, amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi, alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1;

R^{6a} es H, alquilo o una unión a L^1;

R^7 es H o alquilo C_1-C_6

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

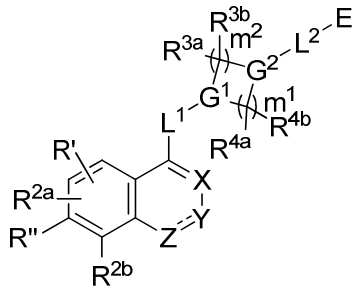
⁼⁼⁼ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X, Y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 o como mínimo uno de W, X o Y es NR^5,en donde R^5 es una unión a L^1 y

en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

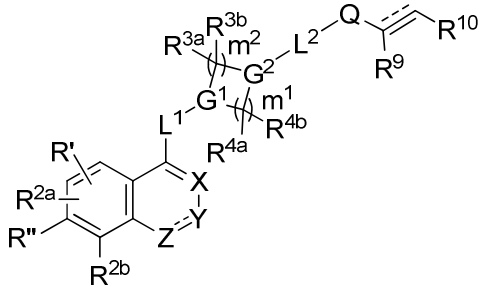
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I′):



(I′),

en donde R′ es R^1 y R′′ es R^{2c} o R′ es H y R′′ es R^1.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I′a):



(I′a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

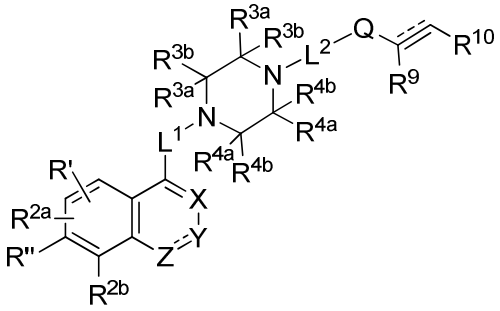
$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

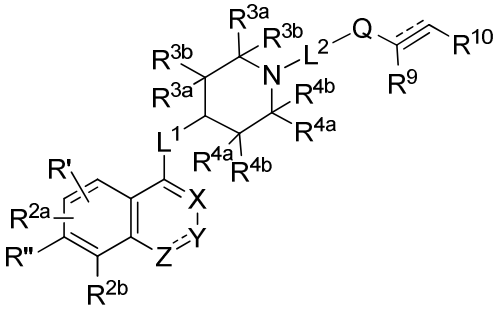
R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e):



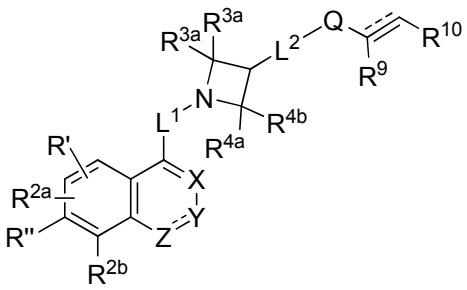
(I'b)

;



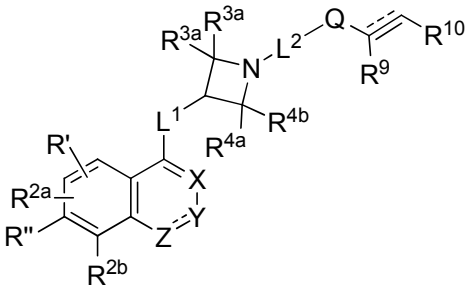
(I'c)

;



(I'd)

o

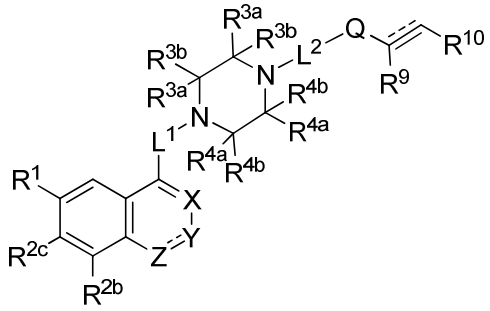


(I'e)

.

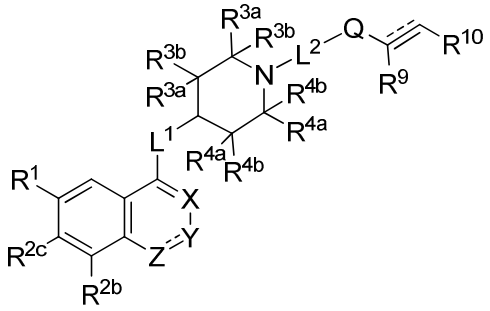
5. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'f), (I'g), (I'h) o (I'i):



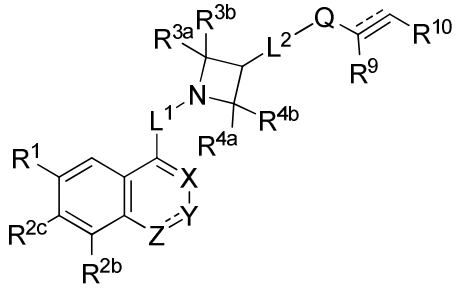
;

(I'f)



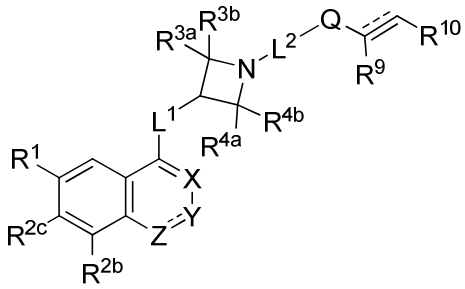
;

(I'g)



o

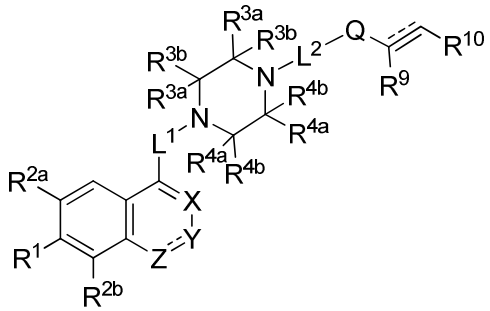
(I'h)



.

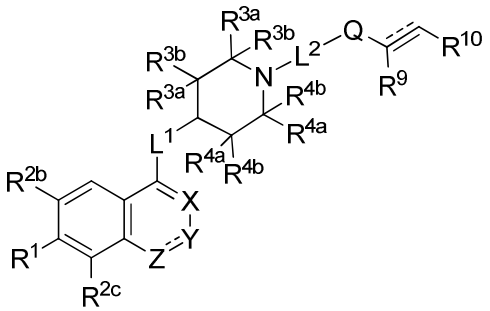
(I'i)

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'j), (I'k), (I'l) o (I'm):



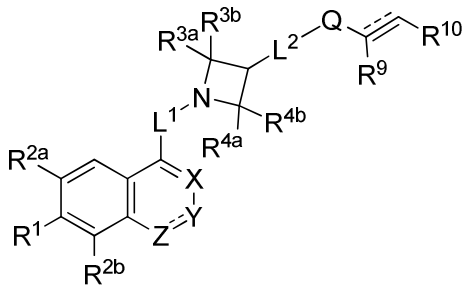
;

(I'j)

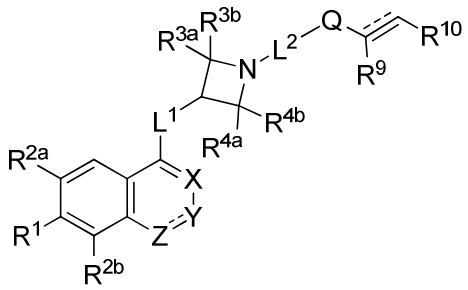


;

(I'k)

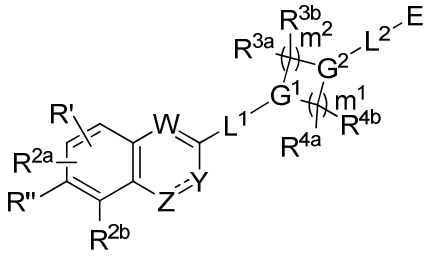


o



(I'l) (I'm)

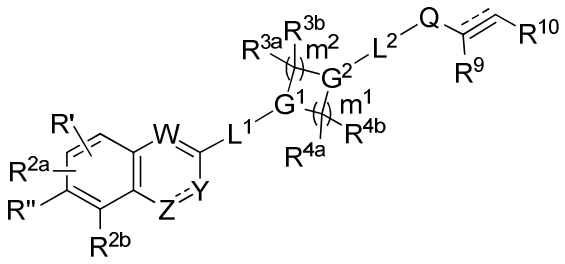
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I''):



(I''),

en donde R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I''a):



(I''a)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

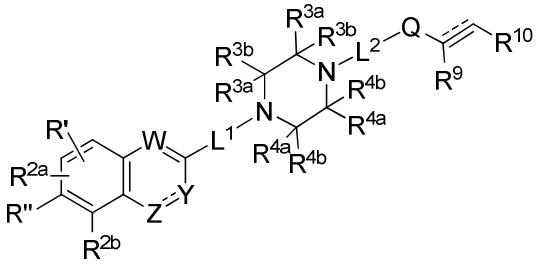
$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

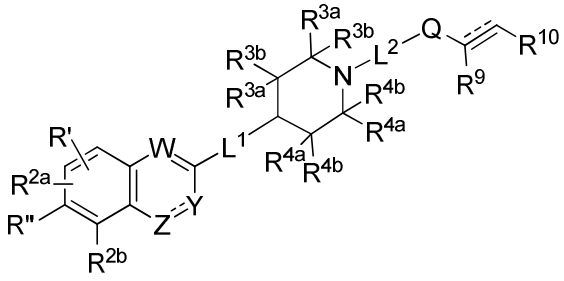
cuando $\equiv$ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

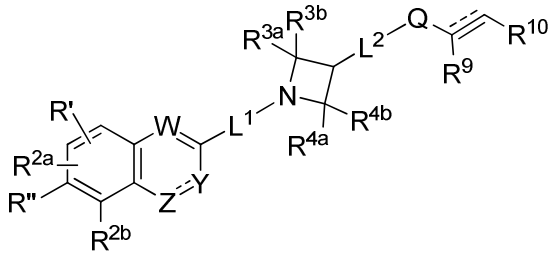
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''b), (I''c), (I''d) o (I''e):



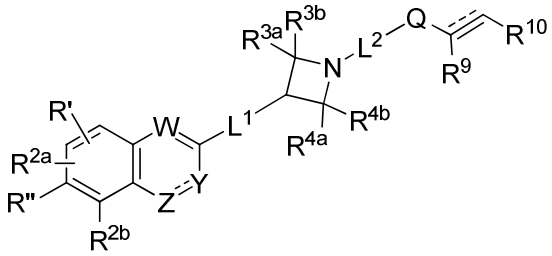
(I''b);



(I''c);



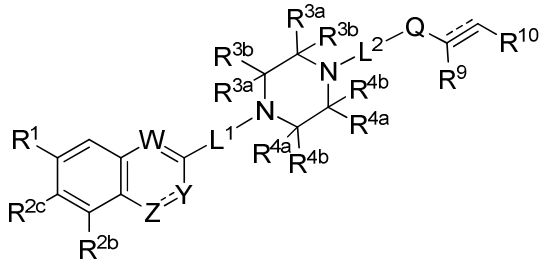
o



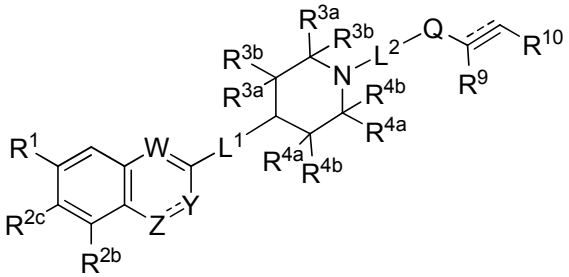
.

(I''d) (I''e)

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''f), (I''g), (I''h) o (I''i):

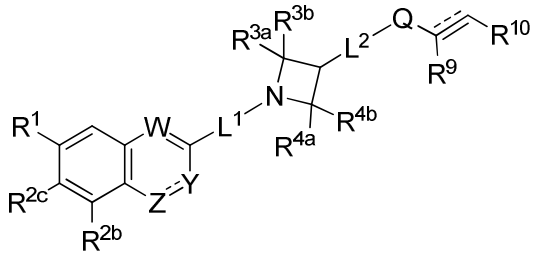


;

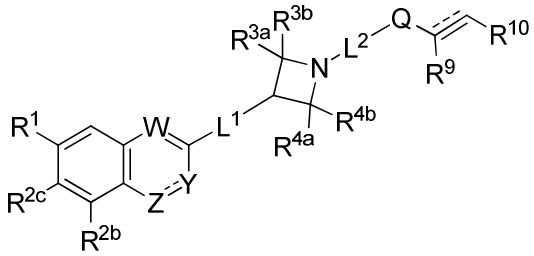


;

(I''f) (I''g)



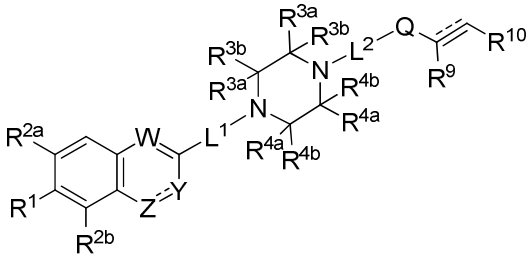
o



.

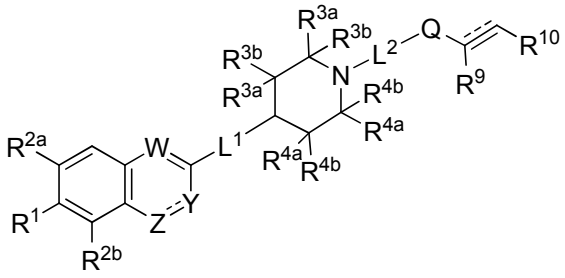
(I''h) (I''i)

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''j), (I''k), (I''l) o (I''m):



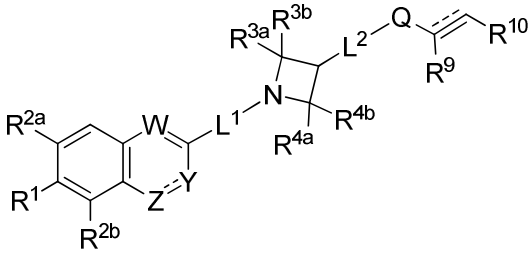
(I''j)

;



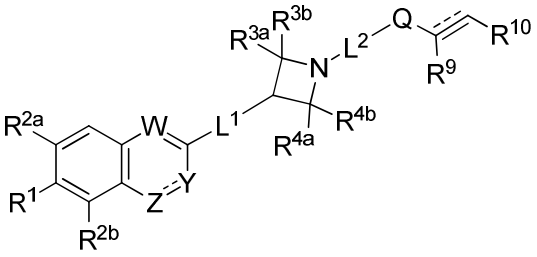
(I''k)

;



(I''l)

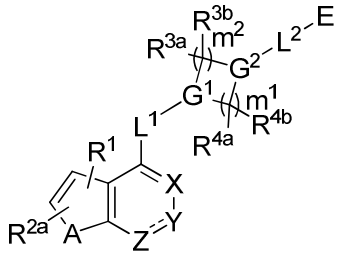
o



(I''m)

.

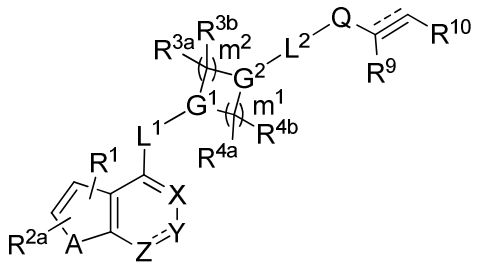
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''):



(I''')

en donde A es NH o S.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''a):



(I'''a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

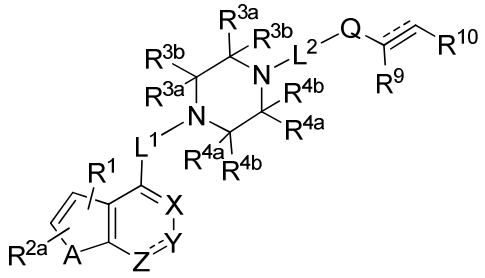
$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6; y

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

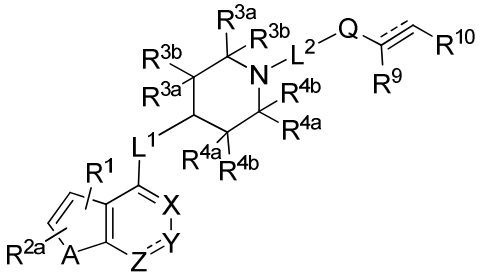
cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

A es NH o S.

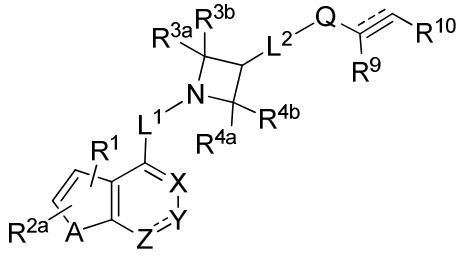
14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''b), (I'''c), (I'''d) o (I'''e):



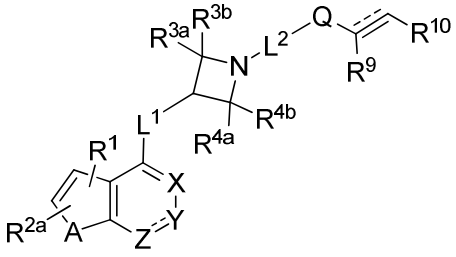
(I'''b) ;



(I'''c) ;

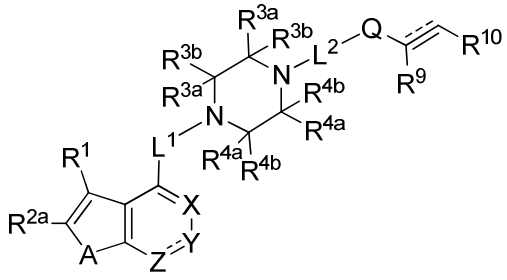


(I'''d) o

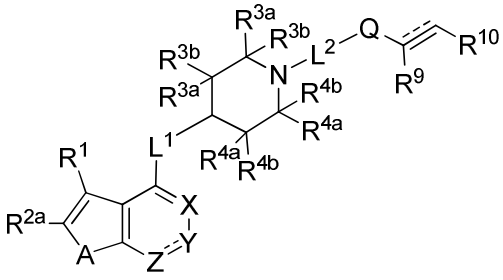


(I'''e).

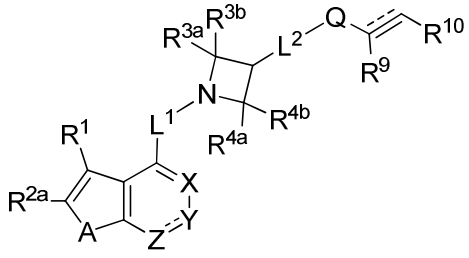
15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''f), (I'''g), (I'''h) o (I'''i):



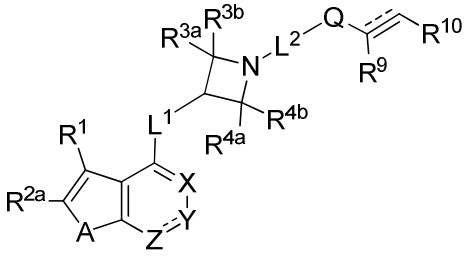
(I'''f) ;



(I'''g) ;



o



.

(I'''h) (I'''i)

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–15, caracterizado porque R^1 es arilo.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R^1 es fenilo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R^1 es naftilo.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16–18, caracterizado porque R^1 es no sustituido

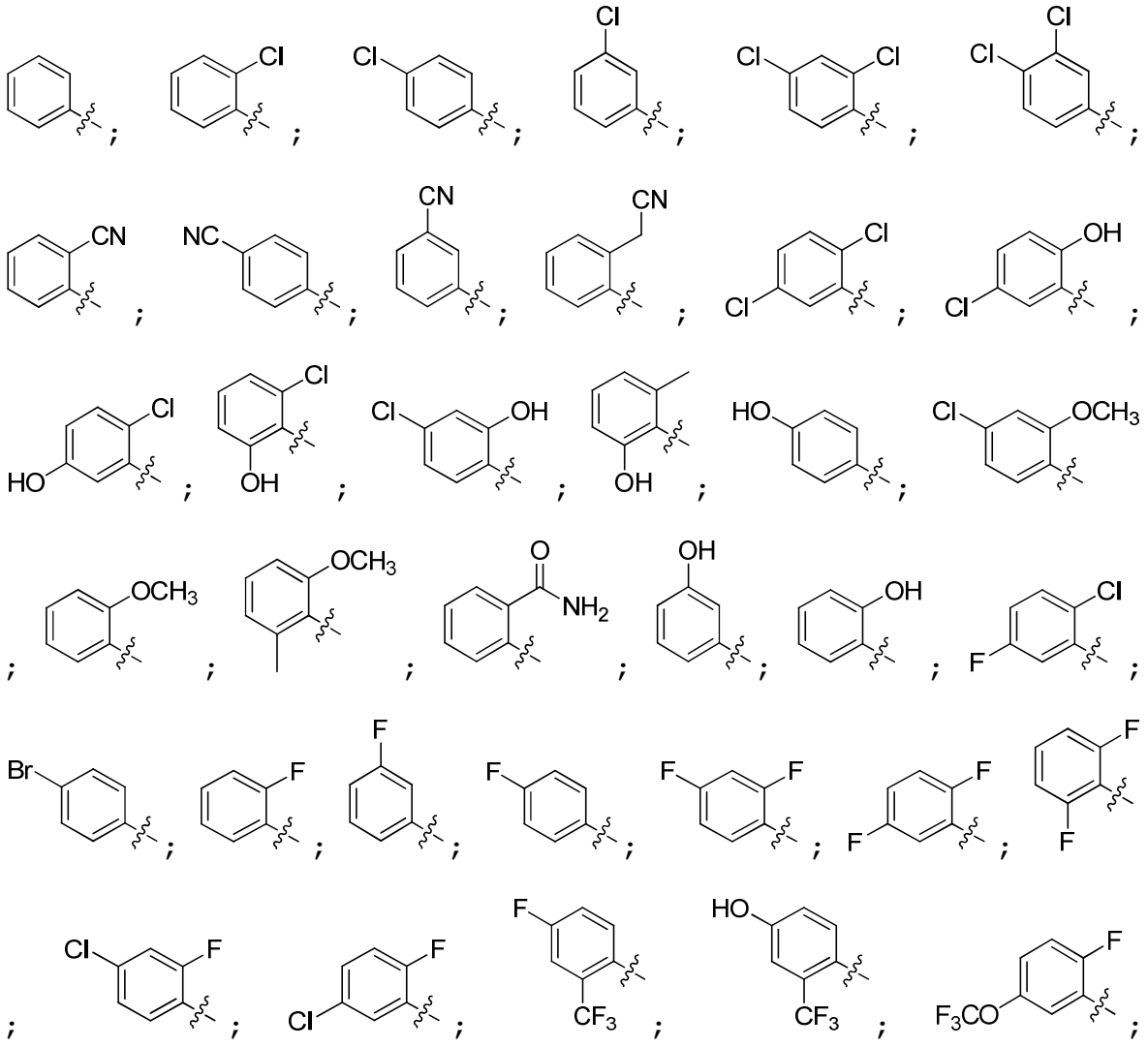
20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16–18, caracterizado porque R^1 es sustituido por uno o más sustituyentes.

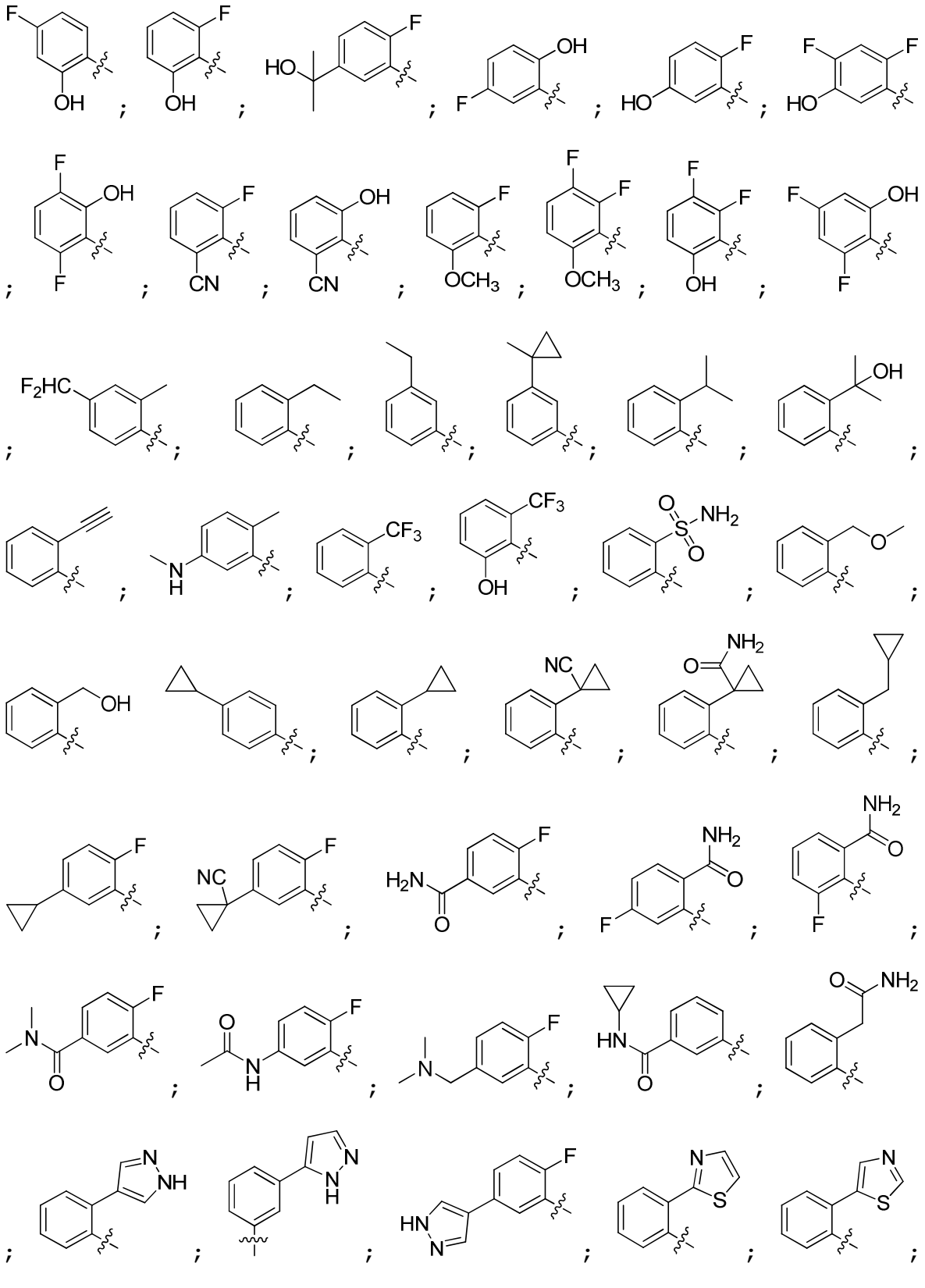
21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de halo, ciano, cianoalquiloC_1-C_6, cianocicloalquiloC_3-C_8, hidroxilo, alquiloC_1-C_6, alquilcicloalquiloC_1-C_6, alquiniloC_2-C_6, alcoxiC_1-C_6, haloalcoxiC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, alquilcarbonilaminiloC_1-C_6, hidroxilalquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, alcoxialquiloC_1-C_6, aminilosulfona, aminilcarbonilo, aminilcarbonilalquiloC_1-C_6, aminilcarbonilcicloalquiloC_3-C_8, alquilaminilcarboniloC_1-C_6, cicloalquilaminilcarboniloC_3-C_8, cicloalquilalquiloC_3-C_8 y cicloalquiloC_3-C_8, cicloalquiloC_3-C_8 fusionado y heteroarilo.

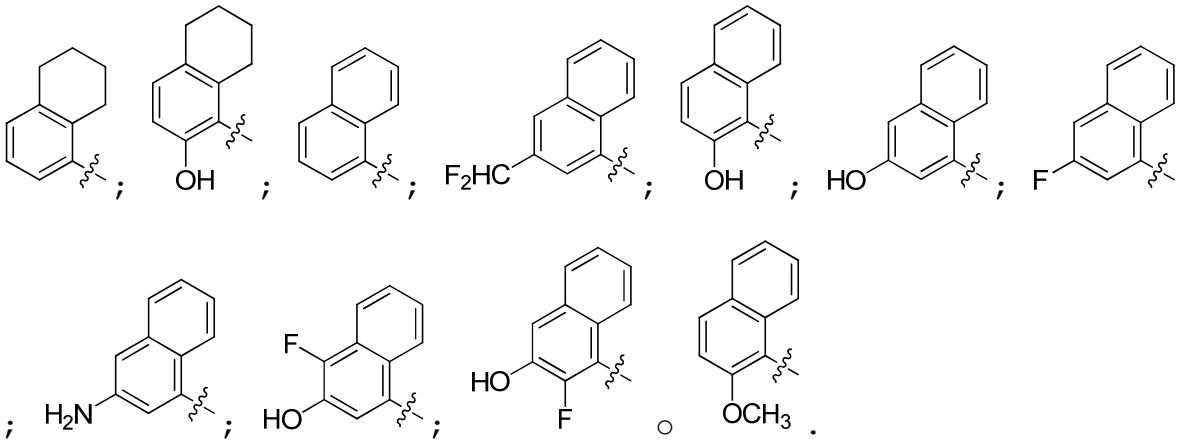
22. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 21, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, hidroxilmetilo, metoxi, metoximetilo, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, aminilcarbonilo y ciclopropilo.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque R^1 tiene una de las estructuras siguientes:







24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque R^1 es heteroarilo.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^1 comprende oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^1 es tiofenilo, piridinilo, piridinonilo, pirimidinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzodioxazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, tetrahidroquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, indolinonilo, benzotiofenilo o dihidrobenzodioxinilo.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, caracterizado porque R^1 es no sustituido.

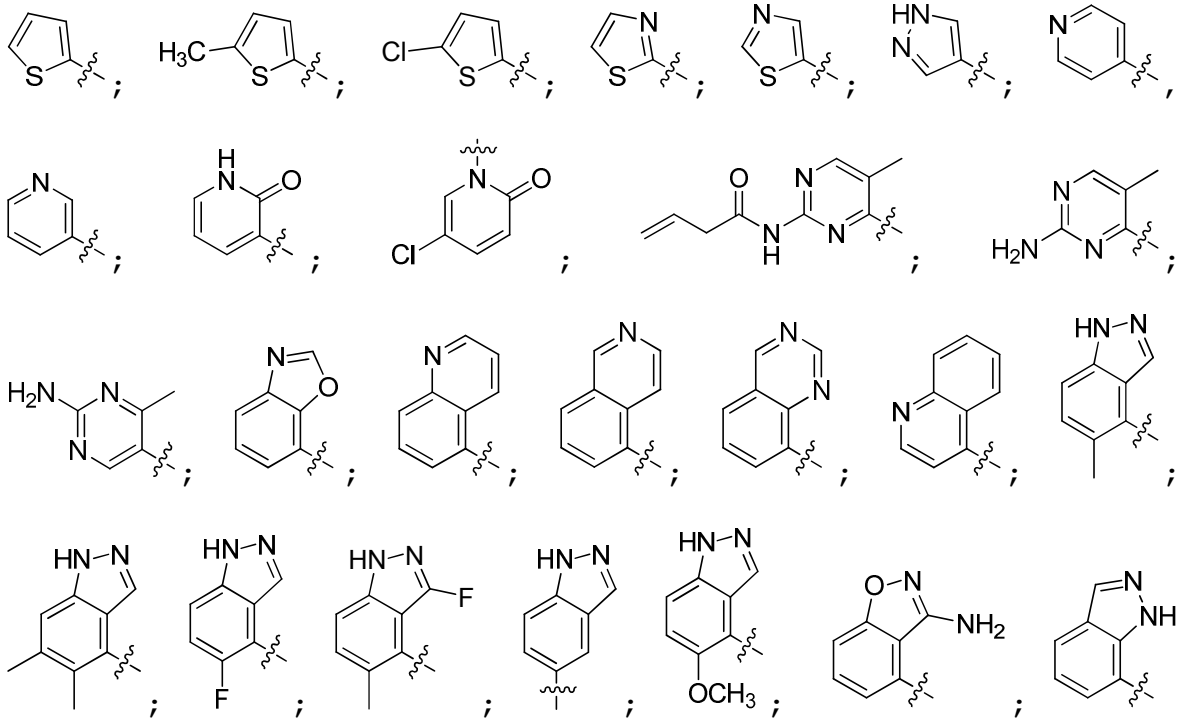
28. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, caracterizado porque R^1 está

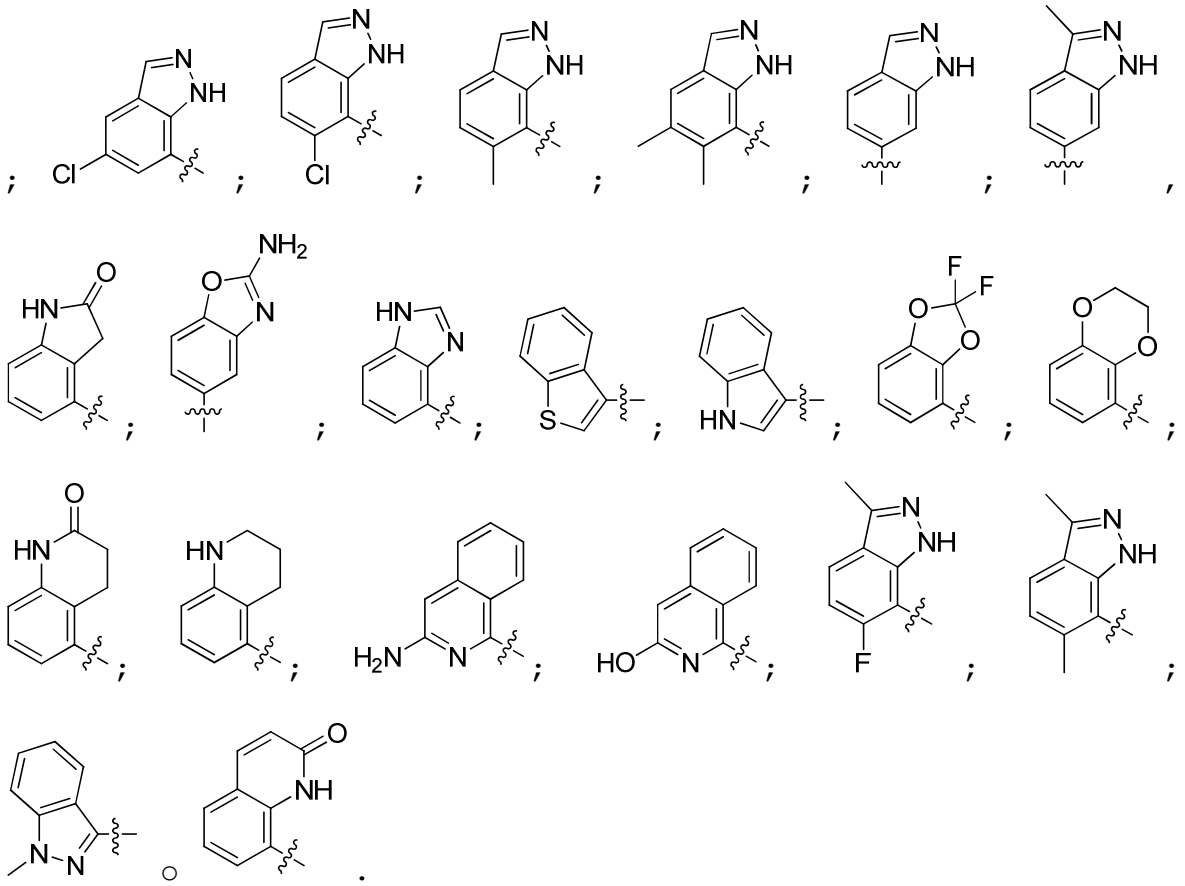
sustituido por uno o más sustituyentes.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de halo, alquiloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, o alquenilcarbonilaminiloC_2-C_6.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, amino y metilo.

31. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-30, caracterizado porque R^1 tiene una de las estructuras siguientes:





32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^{2a} es H.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^{2a} es halo.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R^{2a} es cloro o fluoro.

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^{2a} es alquilo$C_{1-}C_6$.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1–31, caracterizado porque R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_8.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R^{2a} es ciclopropilo.

38. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–37, caracterizado porque R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son H.

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–37, caracterizado porque R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son cada uno por separado halo.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–37, caracterizado porque R^{2b}, cuando está presente, es halo.

41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–37, caracterizado porque R^{2c}, cuando está presente, es halo.

42. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39–41, caracterizado porque halo es cloro o fluoro.

43. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5–42, caracterizado porque Q es –C(=O)–.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5–42, caracterizado porque Q es $-S(=O)_2-$.

45. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5–42, caracterizado porque Q es –

$NR^8C(=O)-$.

46. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-NR^8S(=O)_2-$.

47. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 o 46, caracterizado porque R^8 es H.

48. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 o 46, caracterizado porque R^8 es hidroxilalquilo.

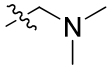
49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

50. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-49, caracterizado porque como mínimo uno de R^9 o R^{10} es H.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque cada uno de R^9 y R^{10} son H.

52. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-50, caracterizado porque R^{10} es alquilaminilalquilo.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque R^{10} tiene la estructura siguiente:



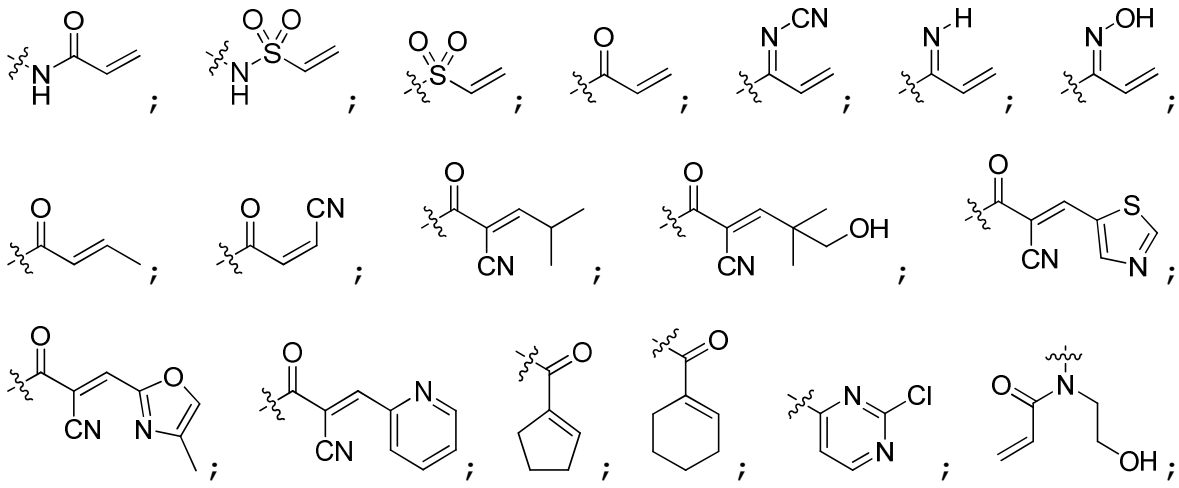
54. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-50, caracterizado porque R^{10} es hidroxilalquilo.

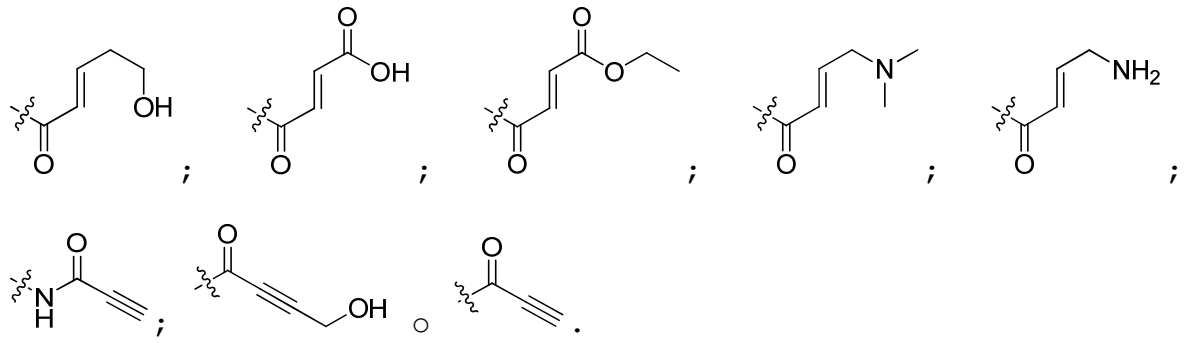
55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo

56. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-49, caracterizado porque R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico.

57. El compuesto de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo.

58. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, caracterizado porque E tiene una de las estructuras siguientes:





59. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–58, caracterizado porque L^1 es una unión.

60. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–58, caracterizado porque L^1 es $-NR^7-$.

61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque L^1 es –NH–.

62. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–61, caracterizado porque L^2 es una unión.

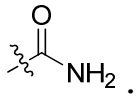
63. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–61, caracterizado porque L^2 es alquileno.

64. El compuesto de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque L^2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

65. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–64, caracterizado porque R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son H.

66. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1–64, caracterizado porque R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo.

67. El compuesto de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque aminilcarbonilo es  .

68. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–64, caracterizado porque R^{3a} o R^{4a} es ciano.

69. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–68, caracterizado porque Z es N.

70. El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque X es N.

71. El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque Y es N.

72. El compuesto de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque Y es CR^6, en donde R^6 es H y W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1.

73. El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque Y es CR^6, en donde R^6 es H, W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es ciano, metoxi o amino.

74. El compuesto de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque X es CR^6 y R^6 es ciano.

75. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 71, caracterizado porque W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es H.

76. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Z es una unión.

77. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 76, caracterizado porque Y es NR^5.

78. El compuesto de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque R^5 es H.

79. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X o Y es CR^6.

80. El compuesto de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque R^6 es ciano, metoxi o amino.

81. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.

82. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–81 y un soporte aceptable farmacéuticamente.

83. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82, caracterizada porque la composición farmacéutica está formulada para administración oral.

84. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 83, caracterizada porque la composición

farmacéutica está formulada para inyección.

85. Un método para el tratamiento de cáncer, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82 a un sujeto que lo necesite.

86. El método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer está mediado por una mutación de KRAS G12C, HRAS G12C o NRAS G12C.

87. El método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis vinculada con MYH, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar.

88. Un método de regulación de la actividad de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, caracterizado porque comprende la reacción de la proteína KRAS Mutante G12C con el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-81.

89. Un método para inhibir la proliferación de una población celular, caracterizado porque comprende poner en contacto la población celular con el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-81.

90. El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado porque la inhibición de proliferación se mide como una disminución de la viabilidad celular de la población celular.

91. Un método para tratar un trastorno mediado por una mutación KRAS G12C, HRAS G12C o NRAS G12C en un sujeto que lo necesite, caracterizado porque comprende:

determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C; y

de determinarse que el sujeto tiene la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, administrar al sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82.

92. El método de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque el trastorno es un cáncer.

93. El método de conformidad con la reivindicación 92, caracterizado porque el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis vinculada con MYH, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar.

94. Un método para preparar una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C mutante marcada, caracterizado porque comprende la reacción de KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–81, para obtener una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C marcada.

95. Un método para inhibir la metástasis de un tumor, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82 a un sujeto que lo necesite.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
120212.403WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2014/060036	10 October 2014 (10-10-2014)	10 October 2013 (10-10-2013)
Applicant		
ARAXES PHARMA LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3
      [X] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/060036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/94 C07D403/12 C07D215/46 C07D215/54 C07D231/56
C07D401/04 C07D401/12 C07D403/04 C07D403/10 C07D237/28
C07D409/04 C07D409/14 C07D417/10 A61K31/517 A61P35/00

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/269244 A1 (PETTER RUSSELL C [US] ET AL) 3 November 2011 (2011-11-03)	1-87,89, 90,92, 93,95
Y	Compounds of formula XXV, specifically XXV-1 and XXV-4; page 97 - page 98; claims	88,91,94
Y	US 2003/022344 A1 (WILLIAMS ROGER [GB] ET AL) 30 January 2003 (2003-01-30) paragraph [0026]; claim 17	88,91,94

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
10 December 2014	17/12/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stroeter, Thomas

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOBODA ANDREY ET AL: "A gene expression signature of RAS pathway dependence predicts response to PI3K and RAS pathway inhibitors and expands the population of RAS pathway activated tumors", BMC MEDICAL GENOMICS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 3, no. 1, 30 June 2010 (2010-06-30), page 26, XP021082963, ISSN: 1755-8794, DOI: 10.1186/1755-8794-3-26 page 1, left-hand column - page 2, left-hand column, paragraph 1	88,91,94
Y	MASANOBU TSUBAKI ET AL: "Reduction of metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse osteosarcoma by YM529/ONO-5920-induced blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathway", TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 259, no. 3, 25 January 2012 (2012-01-25), pages 402-410, XP028467612, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1016/J.TAAP.2012.01.024 [retrieved on 2012-02-03] abstract	88,91,94
Y	LIU B ET AL: "Polygonatum cyrtonema lectin induces murine fibrosarcoma L929 cell apoptosis and autophagy via blocking Ras-Raf and PI3K-Akt signaling pathways", BIOCHIMIE, MASSON, PARIS, FR, vol. 92, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1934-1938, XP027543604, ISSN: 0300-9084 [retrieved on 2010-08-14] page 1934, right-hand column, paragraph 2	88,91,94
A	STÉPHANE PÉDEBOSCQ ET AL: "Synthesis and evaluation of apoptosis induction of thienopyrimidine compounds on KRAS and BRAF mutated colorectal cancer cell lines", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 20, no. 22, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 6724-6731, XP055093705, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2012.09.034 the whole document	1-95

-/--

1

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KELLY J ET AL: "SYNTHESIS OF ISOMERIC 3-PIPERIDINYL AND 3-PYRROLIDINYL BENZO not 5,6 3/4 CYCLOHEPTA not 1,2-B 3/4 PYRIDINES: SULFONAMIDO DERIVATIVES AS INHIBITORS AS RAS PRENYLATION", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 6, no. 6, 1 January 1998 (1998-01-01) , pages 673-686, XP000881133, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(98)00026-1 the whole document -----	1-95
X,P	WO 2013/155223 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; OSTREM JONATHAN [US]; PETERS ULF [US]; SHOKAT KE) 17 October 2013 (2013-10-17) claims -----	1-95

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/060036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011269244 A1	03-11-2011	AU 2010339456 A1	05-07-2012
		CA 2785738 A1	07-07-2011
		CN 102812167 A	05-12-2012
		EP 2519664 A1	07-11-2012
		JP 2013516422 A	13-05-2013
		KR 20130067487 A	25-06-2013
		RU 2012132473 A	10-02-2014
		SG 181965 A1	30-08-2012
		TW 201134825 A	16-10-2011
		US 2011269244 A1	03-11-2011
		WO 2011082285 A1	07-07-2011
US 2003022344 A1	30-01-2003	NONE	
WO 2013155223 A1	17-10-2013	NONE	

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARWOOD, Eric, A.
Seed Intellectual Property Law Group PLLC
Suite 5400
701 Fifth Avenue
Seattle, WA 98104-7064
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
10 March 2016 (10.03.2016)

Applicant's or agent's file reference
120212.403WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/060036

International filing date *(day/month/year)*
10 October 2014 (10.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
LI, Liansheng; FENG, Jun; WU, Tao; REN, Pingda; LIU, Yi; LIU, Yuan; LONG, Yun, Oliver

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SEE BOX 3.

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The persons identified in Box 1 are now inventors only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Kirchner Maria
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

INHIBIDORES DE KRAS G12C

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige en general a compuestos novedosos y métodos para su preparación y su uso como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proteína RAS representa un grupo de proteínas globulares monoméricas relacionadas íntimamente de 189 aminoácidos (masa molécular 21 kDa) las cuales están vinculadas con la membrana plásmica y se unen a GDP o GTP. La proteína RAS actúa como un interruptor molécular. Cuando RAS contiene GDP unida, se encuentra en posición de inactividad o en la posición de apagado y está “inactiva”. Como respuesta a la exposición de la célula a ciertos estímulos que fomentan el crecimiento, se induce a RAS a intercambiar su GDP unido por una GTP. Con la GTP unida, RAS es “encendido” y puede actuar recíprocamente y activar otras proteonas (sus “objetivos cadena abajo”). La proteína RAS propiamente la posee una capacidad intrínseca sumamente baja para hidrolizar GTP de nuevo en GDP; por ende, se coloca en el estado inactivo. Desactivar RAS requiere unas proteínas extrínsecas denominadas proteínas de activación de GTPasa (GAP) que actúan recíprocamente con RAS y aceleran considerablemente la conversión de GTP en GDP.

Cualquier mutación en RAS que afecte su capacidad de actuación recíproca con GAP o de conversión de GTP de nuevo en GDP conduce a una activación prolongada de la proteína y, en consecuencia, a una señal prolongada dirigida a la célula que le indica continuar creciendo y dividiéndose. Puesto que estas señales conducen al crecimiento y a la división celular, una señalización demasiado activa de RAS puede por ultimo conducir al cáncer.

Estructuralmente, las proteínas RAS contienen un dominio G responsable de la actividad enzimática de RAS – el nucleótido, la guanina que se une y la hidrólisis (reacción de GTPase). Contiene también una extensión de Terminal C, conocida como caja CAAX, la cual puede modificarse de manera postraduccional y seleccionar como meta la proteína a la membrana. El dominio G es aproximadamente 21–25 kDa en tamaño y contiene un asa de unión a fosfato (bucle P). El asa P representa la bolsa donde se unen los nucleótidos en la proteína y ésta es la parte rígida del dominio con residuos de aminoácidos conservados esenciales para la unión de nucleótidos y la hidrólisis (Glicina 12, Treonina 26 y Lisina 16). El dominio G contiene también las denominadas regiones interruptor o “Switch” I (residuos 30–40) e interruptor o “Switch” II (residuos 60–76), ambas partes dinámicas de la proteína a menudo representadas como el mecanismo “accionado por resorte” debido a su capacidad para cambiar entre el estado de reposo y

el estado de carga. La actuación recíproca clave está en las uniones de hidrógeno formadas por treonina-35 y glicina-60 con el γ-fosfito de GTP que mantienen las regiones de Conmutador 1 y Conmutador 2 respectivamente en su conformación activa. Después de la hidrólisis de GTP y la liberación de fosfato, estos dos últimos se relajan en una conformación de estado de GDP inactivo.

Los miembros más destacados de la subfamilia RAS son HRAS, KRAS y NRAS, principalmente por estar implicadas en numerosos tipos de cáncer. Sin embargo, existen muchos otros miembros incluyendo DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS y RRAS2.

Las mutaciones en cualquiera de las tres isoformas principales de genes RAS (HRAS, NRAS o KRAS) están entre los eventos más frecuentes de la tumorigénesis humana. Se ha determinado que aproximadamente 30% de todos los tumores humanos porta alguna mutación de genes RAS. Cabe destacar que las mutaciones KRAS se detectan en 25-30% de los tumores. En comparación, las tasas de mutación oncogénica que aparece en los miembros de la familia NRAS y HRAS son mucho menores (8% y 3% respectivamente). Las mutaciones KRAS más frecuentes ocurren en el residuo G12 y G13 en el asa y en el residuo Q61.

G12C es una mutación frecuente del gen KRAS (glicine-

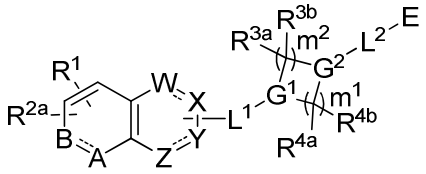
12 a cisteína). Se ha detectado esta mutación en aproximadamente 13% de casos de cáncer, aproximadamente 43% de casos de cáncer pulmonar y casi 100% de poliposis vinculada a MYH (síndrome de cáncer de colon hereditario). Sin embargo, es un desafío seleccionar como meta este gen con moléculas pequeñas.

Por lo tanto, aunque se ha avanzado en este campo, persiste la necesidad dentro de la tecnología de mejorar los compuestos y métodos para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, mediante la inhibición de KRAS, HRAS o NRAS. La presente invención satisface esa necesidad y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En resumen, la presente invención proporciona compuestos, incluyendo estereoisómeros, sales aceptables farmacéuticamente, tautómeros y profármacos, los cuales son capaces de modular proteínas KRAS, HRAS y/o NRAS mutantes G12C. En algunos casos, los compuestos actúan como electrófilos capaces de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Se proporcionan también métodos para el uso de los compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, como por ejemplo cáncer.

En una modalidad, se proporcionan los compuestos que tienen la estructura siguiente (I):



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, estereoisómero o profármaco del mismo, en donde R^1, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X y, Z y E son según se definen en el presente documento. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores de la estructura (I) y un soporte aceptable farmacéuticamente se proporcionan también en otras modalidades diversas.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualesquiera uno o más de los compuestos de la estructura (I) a un sujeto que lo necesite.

Otros métodos proporcionados incluyen un método para regular la actividad de una proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C, el método comprende la reacción de la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C con cualquiera de los compuestos de la estructura (I). En otras modalidades, se proporciona también un método para inhibir la proliferación de una población celular, el método comprende poner en contacto la población

celular con cualquiera de cualquiera de los compuestos de la estructura (I).

En otras modalidades, la invención se dirige a un método para tratar un trastorno mediado por una mutación de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un sujeto que lo necesite, el método comprende:

determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C; y

de determinarse que el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, proceder a administrar a el sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de uno o más compuestos de la estructura (I).

En otras modalidades adicionales, la invención se dirige a un método para preparar una proteína marcada KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, el método comprende la reacción de KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con un compuesto de la estructura (I), para obtener la proteína marcada KRAS, HRAS o NRAS G12C.

Estos y otros aspectos de la invención serán aparentes en referencia a la descripción detallada siguiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos semejantes. Los tamaños y posiciones relativas de elementos en las figures no están dibujados a escala necesariamente y algunos de estos elementos se agrandan

y ubican de manera arbitraria para mejorar la legibilidad de las figuras. Adicionalmente, las formas particulares de los elementos según se ilustran no pretenden transmitir información concerniente a la forma real de los elementos particulares y se seleccionaron únicamente por la facilidad de reconocimiento en las figuras.

La Fig. 1 ilustra la actividad enzimática de RAS.

La Fig. 2 representa una ruta de transducción de señales de RAS.

La Fig. 3 muestra algunos oncogenes frecuentes, su respectivo tipo de tumor y las frecuencias de mutación acumuladas (todos los tumores).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la descripción siguiente, se establecen ciertos detalles específicos a objeto de proporcionar una comprensión cabal de diversas modalidades de la invención. Sin embargo, la persona capacitada en la tecnología entiende que la invención puede llevarse a la práctica sin estos detalles.

Salvo que el contexto lo exija de otro modo, a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, la palabra “comprende” y sus variaciones, como por ejemplo, “comprende” y “que comprende” se interpretarán en un sentido abierto e incluyente, es decir, como “incluyendo, no taxativamente”.

Las referencias a todo lo largo de esta descripción a “una modalidad” o “la modalidad” significa que una

característica, estructura o ventaja particular descrita en vinculación con la modalidad está incluida en como mínimo una modalidad de la presente invención. Por ende, las apariciones de las frases “en una modalidad” o “en la modalidad” en diversos lugares a todo lo largo de esta descripción no son necesariamente todos referentes a la misma modalidad. Adicionalmente, las ventajas, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado entendido por las personas capacitadas en la tecnología a las cuales pertenece esta invención. Según se usa en la descripción y reivindicaciones, la forma singular “un”, “una”, “el” y “la” incluye referencias plurales salvo que el contexto lo dicte claramente de otro modo.

“Amidinilo” se refiere a un radical de la forma $-(C=NR_a)NR_bR_C$, en donde R_a, R_b y R_C son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6.

“Amino” se refiere al radical $-NH_2$.

“Aminilosulfona” se refiere al radical $-S(O)_2NH_2$.

“Carboxi” o “carboxilo” se refiere al radical $-CO_2H$.

“Ciano” se refiere al radical –CN.

“Guanidinilo” se refiere a un radical de la forma $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_C$, en donde R_a, R_b, R_C y R_d son cada uno por separado

H o alquilo C_1-C_6.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical –OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, el cual es saturado o insaturado (*es decir,* contiene uno o más enlaces dobles y/o triples), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}), preferiblemente uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o uno a seis átomos de carbono (alquilo C_1-C_6) y el cual está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, *por ejemplo,* metilo, etilo, *n*–propilo, 1–metiloetil (*iso*–propilo), *n*–butilo, *n*–pentilo, 1,1–dimetiloetil (*t*–butilo), 3–metilohexilo, 2–metilohexilo, etenilo, prop–1–enilo, but–1–enilo, pent–1–enilo, penta–1,4–dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y otros semejantes. Alquilo incluye alquenilos (una o más uniones dobles carbono–carbono) y alquinilos (una o más uniones triples carbono–carbono como por ejemplo etinilo y otros semejantes). "Amidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente de amidinilo. "Guanidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un

sustituyente de guanidinilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilo, amidinilalquilo y/o guanidinilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que enlaza con el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, el cual es saturado o insaturado (*es decir,* contiene uno o más uniones dobles y/o triples) y que tienen desde uno a doce átomos de carbono, *por ejemplo,* metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y otros semejantes. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o doble y al grupo radical a través de un enlace sencillo o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileno con el resto de la molécula y con el grupo radical puede ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida.

"Alquilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es cadena de cicloalquilo según se define en el presente documento y R_d es un radical alquilo según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilcicloalquilo

está opcionalmente sustituido.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. "Amidinilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de amidinilo en el grupo alquilo. "Guanidinilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprenden como mínimo un sustituyente de guanidinilo en el grupo alquilo. "Alquilcarbonilaminilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente alquilcarbonilaminilo en el grupo alquilo. "Heterociclilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de heterociclilo en el grupo alquilo. "Heteroarilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de heteroarilo en el grupo alquilo. "Aminilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende como mínimo un sustituyente de la forma $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6, en el grupo alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alcoxi, amidinilalquiloxi, guanidinilalquiloxi, alquilcarbonilaminilo, heterociclilalquiloxi, heteroarlialquiloxi y/o aminilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la

fórmula $-R_bOR_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono y Rb es un radical alquileno según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alcoxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Alcoxicarbonil" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)OR_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical arilo según se define en el presente documento. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo ariloxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, por separado, un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Un grupo "haloalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente halo en el grupo alquilo. Un grupo "hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente hidroxilo en el grupo alquilo. Un grupo "amidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. Un grupo

"guanidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo y/o guanidinilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente de aminilo ($-NR_aR_b$ en donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6). El sustituyente de aminilo puede ser un carbono terciario, secundario o primario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_aR_b$ en donde R_a es H o alquilo C_1-C_6 y R_b es aminilalquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNH_2$ en donde R_a es alquileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNR_bR_C$ en donde R_a es alquileno y R_b y R_C son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6, en el entendido de que uno

de R_b o R_C es alquilo C_1-C_6. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NH(C=O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido. Un alquenilocarbonilaminilo es un alquilcarbonilaminilo que contiene como mínimo un enlace doble carbono-carbono. Un grupo alqueenilocarbonilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Alquilcarbonilaminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bNH(C=O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono y R_b es alquileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilcarbonilaminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente de alquilaminilo. El sustituyente de alquilaminilo puede ser un carbono terciario, secundario o primario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilcarbonilo" se refiere a un radical de la

fórmula –C(=O) R_aR_b donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Alquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula –C(=O)NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo, en el entendido de que como mínimo uno de R_a o R_b es alquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo alquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula –RCC(=O)NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo y R_C es alquileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilcarbonilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilcarbonicicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula –RCC(=O)NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o alquilo y R_C es cicloalquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aminilcarbonilcicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos de hidrocarburo radical que comprende hidrógeno, 6 a 18 átomos de carbono y como mínimo un anillo aromático. A los fines de esta invención, el radical arilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el

cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados. Los radicales arilo incluyen no taxativamente, los radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (como por ejemplo en "aralquilo") pretende incluir los radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es uno o más radicales arilo según se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo aralquilo está opcionalmente sustituido.

"Arilalquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es uno o más radicales arilo según se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo arilquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Arilalquilaminilo" se refiere a un radical de la

fórmula $-N(R_a)R_b-R_C$ donde R_a es H o alquilo C_1-C_6, R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es uno o más radicales arilo según se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo arilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Carboxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es un grupo carboxi según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, el grupo carboxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Cianoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_C es un grupo ciano según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo cianoalquilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo estable no aromático monocíclico o hidrocarbono policíclico que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados, que tienen de tres a quince átomos de carbono, que tienen preferiblemente de tres a diez átomos de carbono y el cual es saturado o insaturado y está unido al

resto de la molécula por una sola unión. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales rolicíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetilo-biciclo[2,2,1]heptanilo y otros semejantes. Un "cicloalquenilo" es un cicloalquilo que comprenden uno o más enlaces dobles carbono-carbono dentro del anillo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilo (o cicloalquenilo) está opcionalmente sustituido.

"Cianocicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_C$ donde R_b es cadena de cicloalquileno y R_C es un grupo ciano según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo cianocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno por separado H o cicloalquilo, en el entendido de que como mínimo uno de R_a o R_b es cicloalquilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo n cicloalquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo

específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillos descrita en el presente documento la cual está fusionada con una estructura de anillos existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo fusionado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillos existente que forme parte del anillo de heterociclilo fusionado o el anillo heteroarilo fusionado es remplazado por un átomo de nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, según se define anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, según se define anteriormente, *por ejemplo,* trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetil y otros semejantes. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical haloalquilo según se define en el presente documento que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en

la descripción, un grupo haloalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical estable de anillo no aromático de 3 a 18 miembros el cual consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heterotermos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo es oxidado adicionalmente; el átomo de nitrógeno es opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo está saturado parcial o completamente. Ejemplos de los radicales heterociclilo incluyen no taxativamente, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperacinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se afirme de otro modo

específicamente en la descripción. "Heterocicliloxi" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula por medio de una unión de oxígeno (-O-). "Heterociclilaminilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula por medio de un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C_1-C_6). Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilo, heterocicliloxi y/o heterciclilaminilo está opcionalmente sustituido.

"*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo según se define anteriormente que contiene como mínimo un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_e donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_e es un radical heterociclilo según se define anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bR_e$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_e es un radical heterociclilo según se define anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-N(RC)R_bR_e$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_e es un radical heterociclilo según se define anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno, R_C es H o alquilo C_1-C_6. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y como mínimo un anillo aromático. A los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el

cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o enlazados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen no taxativamente, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenilo-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y

tiofenilo (es decir, tienilo). "Heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula por medio de un enlace de oxígeno (-O-). "Heteroarilaminilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula por medio de un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C_1-C_6). Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilo, heteroariloxi y/o heteroarilaminilo está opcionalmente sustituido.

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo según se define anteriormente que contiene como mínimo un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo *N*-heteroarilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_f donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_f es un radical heteroarilo según se define anteriormente. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_bR_f donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_f es un radical heteroarilo según se define anteriormente y si el heteroarilo es un heterociclilo

que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NRCR_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileno según se define anteriormente y R_f es un radical heteroarilo según se define anteriormente y si el heteroarilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno y R_C es H o alquilo C_1-C_6. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heteroarilalquiloxi está opcionalmente sustituido. "Hidroxillalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende como mínimo un sustituyente hidroxilo. El sustituyente de –OH puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo hidroxilalquilo está opcionalmente sustituido. "Hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende como mínimo un sustituyente de –OH, el cual está en un carbono primario, secundario o terciario. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo hidroxilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula –

SR_a donde R_a es un radical alquilo según se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. Salvo que se afirme de otro modo específicamente en la descripción, un grupo tioalquilo está opcionalmente sustituido.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (*por ejemplo,* alquilo, alquileno, alquilcicloalquilo, alcoxi, amidinilalquiloxi, guanidinilalquiloxi, alquilcarbonilaminilalquiloxi, heterociclilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, aminilalquiloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo, guanidinilalquilaminilo, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi ariloxi, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo, alquilcarbonilaminilalcoxi, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonicicloalquilalquilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, arilalquiloxi, arilalquilaminilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilaminilo, cianocicloalquilo, cicloalquilaminilcarbonilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilaminilo, *N*–heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquiloxi, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, *N*–heteroarilo, heteroarilalquilo,

heteroarilalquiloxi, heteroarilalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo y/o hidroxilalquilo) en donde como mínimo un átomo de hidrógeno es remplazado por una unión a átomos sin hidrógeno como por ejemplo, aunque no taxativamente: un átomo de halógeno como por ejemplo F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos como por ejemplo grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos como por ejemplo grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y sulfóxido grupos; un átomo de nitrógeno en grupos como por ejemplo aminas, amidas, alquiloaminas, dialquiloaminas, ariloaminas, alquilariloaminas, diariloaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos como por ejemplo trialquilosililo grupos, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" significa también cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por una unión de orden superior (por ejemplo, una unión doble o triple) con un heteroátomo como por ejemplo oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y nitrógeno en grupos como por ejemplo iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$,

$-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. “Sustituido significa también cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En los anteriores, R_g y R_h son iguales o diferentes y por separado hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*–heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*–heteroarilo y/o heteroarilalquilo. “Sustituido” significa además cualquiera de los grupos anteriores en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por una unión con un grupo aminilo, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*–heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*–heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes anteriores.

“Electrófilo” o “porción electrofílica” es cualquier porción capaz de reaccionar con un nucleófilos (por ejemplo, una porción que tiene un único par de electrones, una carga negativa, una carga negativa parcial y/o un excedente de electrones, por ejemplo un grupo –SH). Los electrófilos

normalmente son deficientes en electrones o comprenden átomos que son deficientes en electrones. En ciertas modalidades, un electrófilo contiene una carga positive o carga positive parcial, tiene una estructura de resonancia la cual contiene una carga positiva o una carga positiva parcial o es una porción en la cual la deslocalización o polarización de electrones conduce a uno o más átomos que contienen una carga positiva o una carga positiva parcial. En algunas modalidades, los electrófilos comprenden uniones dobles conjugadas, por ejemplo un compuesto α,β-insaturado carbonil o α,β-insaturado tiocarbonilo.

El término “cantidad eficaz” o “cantidad eficaz terapéuticamente” se refiere a aquella cantidad de un compuesto descrita en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación que se busca incluyendo no taxativamente tratamiento de enfermedades, según se define más adelante. La cantidad eficaz terapéuticamente puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento que se busca (en vivo), o del sujeto y el estado de enfermedad que se trata, por ejemplo, peso y edad del sujeto, gravedad del estado de enfermedad, forma de administración y otros semejantes, lo cual puede determinarse fácilmente la persona capacitada en la tecnología. El término también es pertinente a una dosis que induce una respuesta particular en células meta, por ejemplo, reducción de adhesión de plaquetas y/o migración de células. La dosis

específica varía dependiendo de los compuestos particulares escogidos, el régimen de dosis a seguir, si la administración es combinada con otros compuestos, las horas de administración, el tejido al cual se administra y el sistema de distribución física en el cual se realiza.

Según se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o estado medico incluyendo no taxativamente un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Se entiende por beneficio terapéutico la erradicación o alivio del trastorno subyacente que se trata. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o alivio de uno o más síntomas fisiológicos vinculados con el trastorno subyacente como por ejemplo se observa una mejoría en el sujeto, sin importar que el sujeto pueda seguir padeciendo del trastorno subyacente. En ciertas modalidades, para obtener un beneficio profiláctico, se administran las composiciones a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un sujeto que informa acerca de uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun cuando no se haya realizado un diagnóstico de la enfermedad.

Un “efecto terapéutico,” es el término usado en el presente documento, el cual abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico según se describe anteriormente.

Un efecto profiláctico incluye retardar o eliminar la aparición de una enfermedad o estado, retardar o eliminar la manifestación de síntomas de una enfermedad o estado, desacelerar, detener o revertir el avance de una enfermedad o estado o cualquiera de sus combinaciones.

El término “coadministración,” “administrado en combinación con” y sus equivalente gramaticales según se usa en el presente documento, abarca la administración de dos o más agentes a un animal, incluyendo seres humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas o administración en una composición en la cual ambos agentes están presentes.

“Sal aceptable farmacéuticamente” incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

“Sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente” se refiere a aquellas sales que retienen eficacia biológica y propiedades de las bases libres, las cuales no son deseables biológicamente o de otro modo y que se forman con ácidos inorgánicos como por ejemplo, no taxativamente, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y otros semejantes y ácidos orgánicos como por ejemplo, no taxativamente, ácido

acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido camfórico, ácido camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4- aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y otros semejantes.

"Sal de adición de base aceptable farmacéuticamente" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica

y propiedades de los ácidos libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Los derivados de sales de base inorgánicas incluyen no taxativamente, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y otros semejantes. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Los derivados de sales de bases inorgánicas incluyen no taxativamente, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas presentes en la naturaleza, cíclico aminas y resinas de intercambio de iones básicas, como por ejemplo amoniaco, isopropiloamina, trimetiloamina, dietiloamina, trietiloamina, tripropiloamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetiloaminoetanol, 2-dietiloaminoetanol, diciclohexiloamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metiloglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilopiperidina, resinas de poliamina y otros semejantes. Se prefieren particularmente las bases orgánicas isopropiloamina, dietiloamina, etanolamina, trimetiloamina, diciclohexiloamina, colina y cafeína.

Los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan de

manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína meta, sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína, como por ejemplo KRAS, HRAS o NRAS G12C. Por lo tanto, los términos “antagonista” e “inhibidores” se definen en el contexto del papel biológico de la proteína meta. Mientras que los antagonistas preferidos en el presente documento actúan recíprocamente de manera específica con el objetivo (por ejemplo, se unen a la meta), los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína meta mediante la actuación recíproca con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la cual la proteína meta es miembro también están incluidos específicamente en esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está vinculada al desarrollo, crecimiento o esparcimiento de un tumor.

El término “agonista” según se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o reforzar una función biológica de una proteína meta, sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína meta. Por lo tanto, el término “agonista” se define en el contexto del papel biológico del poli péptido meta. Mientras que los agonistas preferidos en el presente documento actúan recíprocamente específicamente con el objetivo (por ejemplo, se unen a la meta), los compuestos que inician o

refuerzan una actividad biológica del polipéptido meta mediante actuación recíproca con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la cual el polipéptido meta es miembro también están incluidos específicamente en esta definición.

Según se usa en el presente documento, “agente” o “agente activo biológicamente” se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico compuesto u otra porción. Los ejemplos no taxativos incluyen una molécula sencilla o compleja orgánica o inorgánica, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, una toxina o un compuesto quimioterapéutico. Se pueden sintetizar diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos con base en diversas estructuras de núcleo. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para tamizar, como por ejemplo extractos de plantas o animales y otros semejantes.

La “transducción de señales” es un proceso durante el cual señales estimulantes o inhibidoras son transmitidas hacia y dentro de una célula para provocar respuestas intracelulares. Un modulador de una ruta de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas con la misma ruta

específica de transducción de señales. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

Un “agente anticáncer”, “agente antitumor” o “agente quimioterapéutico” se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una condición neoplásica. Una clase de agentes anticáncer comprende agentes quimioterapéuticos. Se entiende por “quimioterapia” la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente de cáncer mediante diversos métodos, incluyendo vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de supositorio.

El término “proliferación celular” se refiere a un fenómeno mediante el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término abarca también el crecimiento celular mediante el cual la morfología de la célula ha cambiado (por ejemplo, ha aumentado de tamaño) consistente con una señal proliferativa.

El término “inhibición selectiva” o “inhibir selectivamente” se refiere a un agente activo biológicamente y la capacidad del agente para reducir de manera preferente la actividad de señalización del objetivo en comparación con la actividad de señalización fuera del objetivo, por medio de actuación recíproca directa o indirecta con el objetivo.

“Sujeto” se refiere a un animal, como por ejemplo un

mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humanas como veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero y en algunas modalidades el sujeto es un ser humano.

"Mamífero" incluye seres humanos y animales tanto domésticos como por ejemplo animales de laboratorio como mascotas domésticas (*por ejemplo,* gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos, como por ejemplo fauna salvaje y otros semejantes.

Se entiende por "terapia de radiaciones" la exposición de un sujeto, mediante métodos y composiciones de rutina conocidas entre los profesionales tratantes, a emisores de radiaciones, como por ejemplo radionucleótidos emisores de alfapartículas (por ejemplo, radionucleidos de actinio y torio), emisores de radiaciones de transferencia de energía lineal (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP o radiaciones de alta energía, incluyendo no taxativamente rayos X, rayos gamma y neutrones.

Un "agente anticáncer", "agente antitumor" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de un estado neoplásico. Una categoría de agentes anticáncer comprende agentes quimioterapéuticos. Se entiende por "quimioterapia" la administración de uno o más fármacos

quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente de cáncer mediante diversos métodos, incluyendo vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de supositorio.

"Profármaco" significa un compuesto que puede ser convertido en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto activo biológicamente descrito en el presente documento (por ejemplo, el compuesto de la estructura (I)). Por ende, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto activo biológicamente que es aceptable farmacéuticamente. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto pero es convertido en vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una exposición sobre profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 y en Bioreversible Carriers en Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en su totalidad al presente documento mediante referencia. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier soporte unido de manera covalente, lo cual

libera al compuesto activo en vivo cuando el profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, según se describe en el presente documento, se preparan normalmente modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que las modificaciones son segmentadas, o bien en manipulación de rutina o en vivo, en el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o mercapto es unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo es administrado a un sujeto mamífero, se segmenta para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen no taxativamente, acetato, formato y benzoato derivados de un grupo funcional hidroxi, o acetamida, formamida y benzamida derivados de un grupo funcional amina en el compuesto activo y otros semejantes.

El término “en vivo” se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

La invención revelada en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos aceptables farmacéuticamente de la estructura (I) estando marcados isotópicamente pues tienen uno o más átomos remplazados por un átomo que tiene una masa atómica diferente o un número másico diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos revelados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,

nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como por ejemplo ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. Estos compuestos marcados radiactivamente pudieran ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, mediante la caracterización, por ejemplo, del sitio o modo de acción, o afinidad de unión a un sitio de acción importante farmacológicamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la estructura (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isotopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, *es decir,* ^{3}H y carbono-14, *es decir,* ^{14}C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución por isótopos más pesados, como por ejemplo deuterio, *es decir,* ^{2}H, puede arrojar ciertas ventajas terapéuticas obtenidas de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, un incremento de la vida media *en vivo* o una disminución de la dosis requerida y, por ende, son preferidos en algunas circunstancias.

La sustitución por isótopos emisores de positrones, como por ejemplo ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato. En general, se puede preparar compuestos marcados isotópicamente de la estructura

(I) con ayuda de técnicas convencionales conocidas por las personas capacitadas en la tecnología o mediante procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y Ejemplos establecidos más adelante usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado utilizado previamente.

La invención revelada en el presente documento también busca abarcar los productos metabólicos *en vivo* de los compuestos revelados. Los productos pueden ser resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y otros semejantes del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por lo tanto, la invención incluye compuestos obtenidos mediante un proceso que comprende la administración de un compuesto de esta invención a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico del mismo. Los productos se identifican normalmente mediante la administración de un compuesto de la invención marcado radiactivamente en una dosis detectable a un animal, como por ejemplo rata, ratón, conejillo de indias, mono o un ser humano, lo cual permite tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo y aislamiento de sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

“Compuestos estables” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto suficientemente fuerte para

sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación como un agente terapéutico eficaz.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Según se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. En algunas modalidades, el solvente es agua, caso en el cual el solvato es un hidrato. De manera alternativa, en otras modalidades, el solvente es un solvente orgánico. Por ende, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato, incluyendo a monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y otros semejantes, así como las formas solvatadas correspondientes. En algunos aspectos, el compuesto de la invención es un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención apenas retiene agua adventicia o es una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

Se entiende por “opcional” u “opcionalmente” que el evento descrito posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no ocurre. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto

radicales arilo sustituidos como radicales arilo no sustituidos.

El término “la composición farmacéutica” se refiere a formulación de un compuesto de la invención y un medio aceptado en general en la tecnología para la distribución del compuesto activo biológicamente a mamíferos, *por ejemplo,* seres humanos. El medio incluye todos los soportes aceptables farmacéuticamente, diluyentes o excipientes de los mismos.

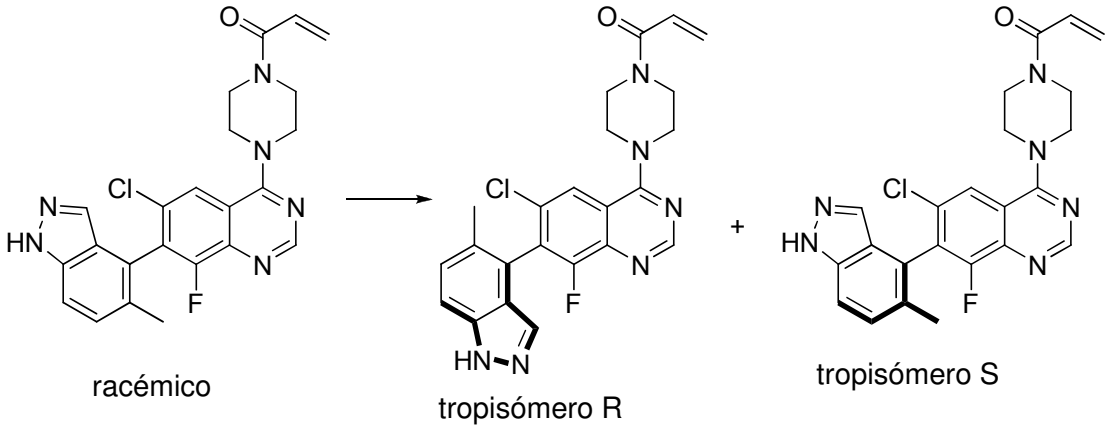
“Soporte, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente” incluye no taxativamente cualquier adyuvante, soporte, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, potenciador de sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotonico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos como aceptable para el uso en seres humanos o animales domésticos.

Los compuestos de la invención o sus sales aceptables farmacéuticamente pueden contener uno o más centros asimétricos y, por ende, pueden propiciar enantiómeros, diastereomeros y otras formas estereoisoméricas definidas, en términos de absoluta estereoquímica, como (*R*)- o (*S*)- o, as (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémica y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-,

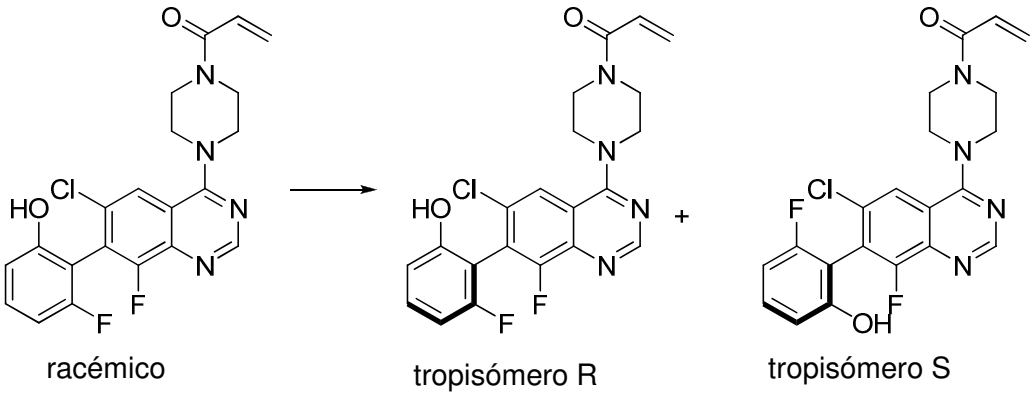
o (D)- y (L)- pueden prepararse usando reactivos síntonos quirales o quirales o se resuelven a través de técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen uniones dobles olefínicas u otros centros de asimetría geométrica y salvo que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. De igual modo, se pretenden que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

La presente invención incluye todos los rotámeros y estados restringidos conformacionalmente de un compuesto de la invención. Los atropisómeros, los cuales son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de una unión sencilla, donde las diferencias de energía debido a la tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación suficientemente alta para permitir el aislamiento de confórmeros individuales, también están incluidos. A modo de ejemplo, ciertos compuestos de la invención pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificados o enriquecidos para la presencia de un atropisómero. Ejemplos no taxativos de

compuestos que existen como atropisómeros incluyen los compuestos siguientes:



y



Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto conformado por los mismos átomos unidos mediante las mismas uniones pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, los cuales no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye “enantiómeros” que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas de imágenes que son reflejo una de la otra y no son superponibles.

Un “tautómero” se refiere a un desplazamiento de protones desde un átomo de una molécula a otro átomo de la

misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de los compuestos.

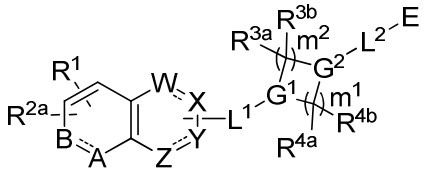
El protocolo de nombres químicos y diagramas de estructura usado en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando el software ACD/Nombre Versión 9,07 y/o ChemDraw Ultra Version 11.0.1 para generar nombres (CambridgeSoft). Para nombres químicos complejos usados en el presente documento, normalmente se nombra un grupo sustituyente igual al grupo al cual éste se encuentra unido. Por ejemplo, el ciclopropiloetil comprende una columna de etil con un sustituyente de ciclopropilo. Excepto lo descrito a continuación, todas las uniones están identificadas en los diagramas de estructura química en el presente documento, excepto por todas las uniones en algunos átomos de carbono, de las cuales se asume están unidas a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Compuestos

En un aspecto, la invención proporciona compuestos capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Los compuestos pueden modular la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C mediante la reacción con un aminoácido. Aun cuando no se pretende ceñirse a una teoría, los solicitantes creen que, en algunas modalidades, los compuestos de la invención

reaccionan selectivamente con las proteínas KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C mediante la formación de una unión covalente con la cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Al unirse a la Cistina 12, los compuestos de la invención pueden bloquear el conmutador II de KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C en una etapa inactiva. Esta etapa inactive puede ser distinta de aquella observada para KRAS, HRAS o NRAS unida a GTP y GDP. Algunos compuestos de la invención pueden ser además capaces de perturbar la conformación del conmutador I. Algunos compuestos de la invención pueden favorecer la unión de KRAS, HRAS o NRAS a GDP más que GTP y en consecuencia, secuestrar KRAS, HRAS o NRAS en un estado inactivo de KRAS, HRAS o NRAS GDP. Puesto que la unión de efectores hacia KRAS, HRAS o NRAS es altamente sensible a la conformación de los conmutadores I y II, la unión irreversible de estos compuestos puede perturbar la señalización de KRAS, HRAS o NRAS cadena abajo.

Según se observa anteriormente, en una modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad como moduladores de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, los compuestos tienen la estructura siguiente (I):



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, profármaco o estereoisómero del mismo, en donde:

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^6, o Z es NH cuando Y es C=O;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es H, ciano, halo, CF_3, alquiloC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alqueniloC_1-C_6 o cicloalqueniloC_3-C_8, heterociclilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo

carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada caso, por separado H, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $–CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo,

amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1;

R^7 es H o alquilo C_1-C_6;

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

$\overline{\cdots}$ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 y

en el entendido de que cuando R^1, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan todos por separado de H y halo, entonces X y Z son ambos N y como mínimo uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no es H y en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

En algunas otras modalidades del compuesto (I):

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^{6a} o Z es NH cuando Y es C=O;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es heterociclilo, heteroarilo o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo

carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada caso, por separado H, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $–CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo, amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1;

R^{6a} es H, alquilo o una unión a L^1;

R^7 es H o C_1-C_6 alquilo

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

⎓ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 o como mínimo uno de W, X o Y es NR^5,en donde R^5 es una unión a L^1 y

en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

En algunas de las modalidades anteriores, R^1 es arilo. En otras modalidades, R^1 es heterociclilo. En otras modalidades adicionales, R^1 es heteroarilo, en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo. En algunas otras modalidades, haloalquilo C_1-C_6 es CF_3.

En algunas modalidades del compuesto de la estructura (I), la unión entre W y X es una unión doble. En otras modalidades, la unión entre Y, y Z es una unión doble. En más modalidades, la unión entre A y B es una unión doble. En más modalidades adicionales, las uniones entre W y X e Y Z y A y B son cada una uniones dobles.

En algunas otras modalidades, Z es una unión, N o CR^6. En algunas modalidades, Z es una unión, N o CR^{6a}, en donde

R^{6a} es H, alquilo o una unión a L^1. En otras modalidades Z es NH cuando Y es C=O

En algunas modalidades adicionales del compuesto anterior de la estructura (I):

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^6;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es H, ciano, halo, heterociclilo, heteroarilo, ariloxi o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C}son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b}

se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 y R^7 son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilcarbonilo, alquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

⎓ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 y

en el entendido de que cuando R^1, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan todos por separado de H y halo, entonces X y Z son ambos N y como mínimo uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no es H y en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

En algunas otras modalidades del compuesto anterior de la estructura (I):

A es CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^6;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es ciano, alquiloC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alqueniloC_1-C_6 o cicloalquenilo C_3-C_8, heterociclilo o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, alquiloC_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o

aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 y R^7 son cada uno por separado H o alquiloC_1-C_6;

R^6 es, en cada caso, por separado H, ciano, amino, alquilaminilo, alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6 o una unión a L^1;

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

⎓ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

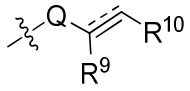
en donde como mínimo uno de W, X o Y es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1.

En otras modalidades adicionales del compuesto anterior de la estructura (I), R^1 es H, ciano, halo, heterociclilo, heteroarilo, ariloxi o arilo.

La estructura de E no está particularmente

limitada en el entendido de que es capaz de formar una unión covalente con un nucleófilo, como por ejemplo el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Por lo tanto, se prefieren fracciones capaces de reaccionar con un nucleófilo (*por ejemplo,* mediante formación de enlaces covalentes). En ciertas modalidades, E es capaz de reaccionar en una manera de adición de conjugados (*por ejemplo,* adición de 1,4-conjugado) con un nucleófilo reactivo apropiado. En algunas modalidades, E comprende uniones pi conjugadas de modo que la deslocalización de electrones conduce como mínimo a un átomo (*por ejemplo,* a átomo de carbono) que tiene una carga positiva, una carga positiva parcial o una unión polarizada. En otras modalidades, E comprende uno o más enlaces en donde la electronegatividad de los dos átomos que forman las uniones es suficientemente diferente de modo que una carga positiva parcial (*por ejemplo,* mediante la polarización del enlace) resides en uno de los átomos, por ejemplo en un átomo de carbono. Las fracciones E que comprenden uniones carbono-halógeno, uniones carbono-oxígeno o uniones de carbono con diversos grupos salientes conocidos en la tecnología son ejemplos de las fracciones E.

En ciertas modalidades de los anteriores, E tiene la estructura siguiente:



en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6; y

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando ≡ es una unión triple; entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

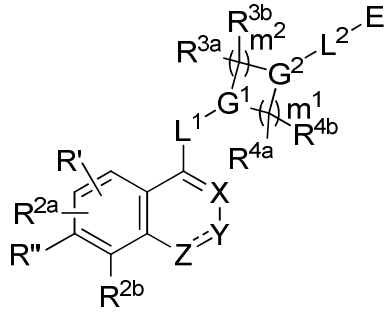
En ciertas modalidades cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En algunas de las modalidades anteriores, Q es $-C(=O)-$,$-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$.

En algunas de las modalidades anteriores, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por

ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

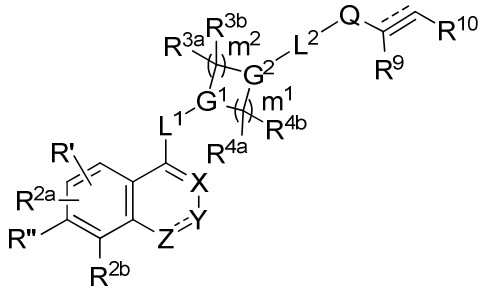
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'):



(I'),

en donde R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

En otras modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'a):



(I'a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

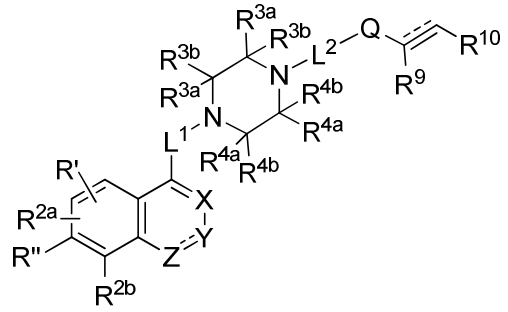
cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

R′ es R^1 y R′′ es R^{2c} o R′ es H y R′′ es R^1.

En algunas de las modalidades anteriores del compuesto (I′a), Q es–C(=O)–,–NR^8C(=O)–, –S(=O)$_2$– o –NR^8S(=O)$_2$–.

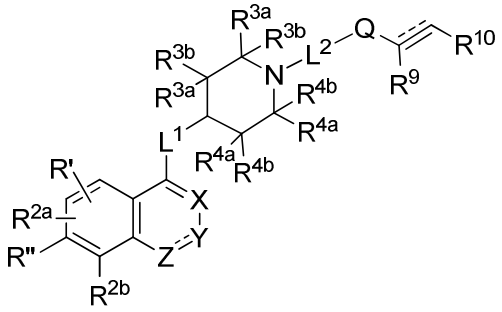
En algunas modalidades anteriores adicionales del compuesto (I′a), Q es –C(=$NR^{8'}$)–, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

En modalidades anteriores adicionales de los compuestos anteriores, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I′b), (I′c), (I′d) o (I′e):



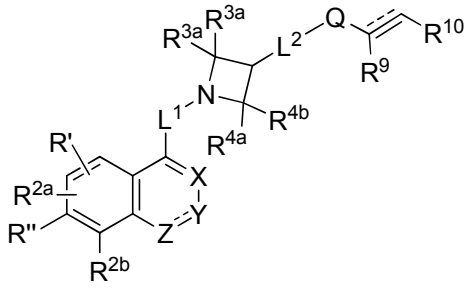
;

(I'b)



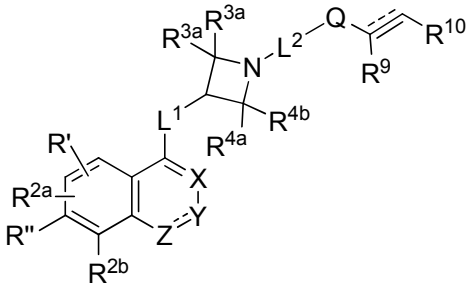
;

(I'c)



o

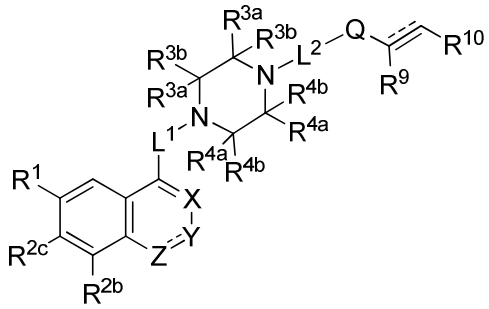
(I'd)



.

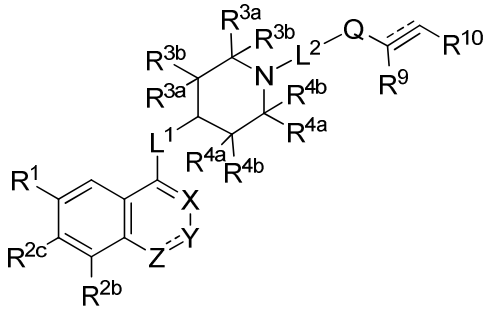
(I'e)

En modalidades anteriores adicionales, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'f), (I'g), (I'h) o (I'i):



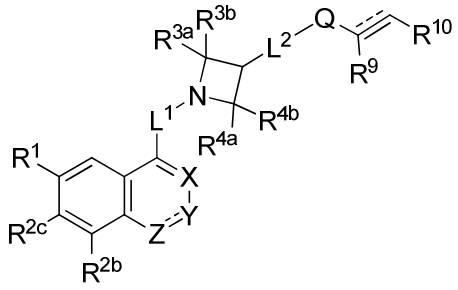
;

(I'f)

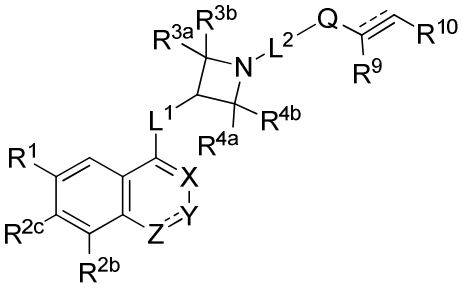


;

(I'g)



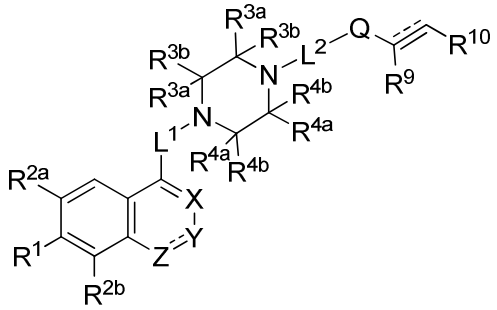
o



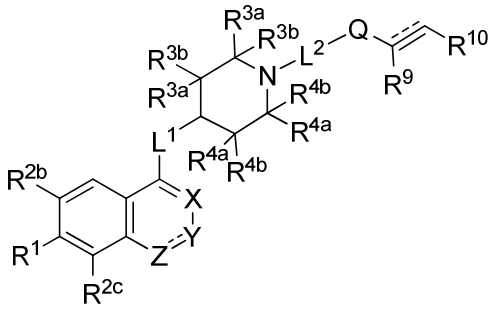
(I'h) (I'i)

En algunas modalidades de los compuestos de la estructuras (I'f), (I'g), (I'h) o (I'i), R^1 es arilo y R^{2c} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo y R^{2c} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo.

En modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'j), (I'k), (I'l) o (I'm):

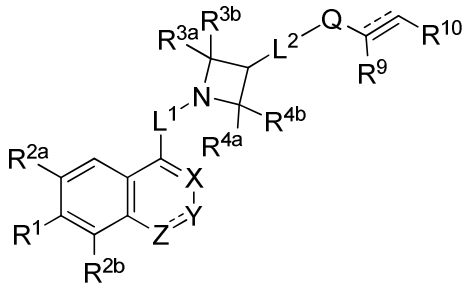


;

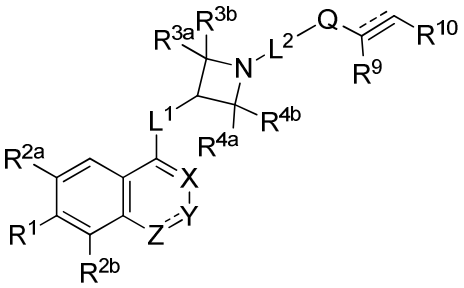


;

(I'j) (I'k)



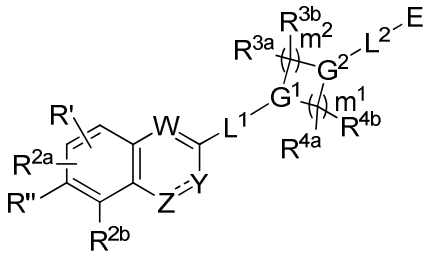
o



(I'l) (I'm)

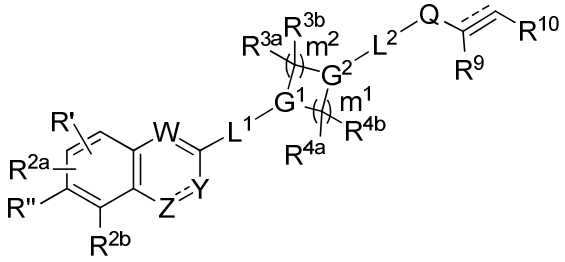
En algunas modalidades de los compuestos de la estructuras (I'j), (I'k), (I'l) o (I'm), R^1 es arilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo.

En otras modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I''):



(I''),

en donde R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1. Por ejemplo, en algunas modalidades el compuesto tiene la estructura siguiente (I''a):



(I''a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

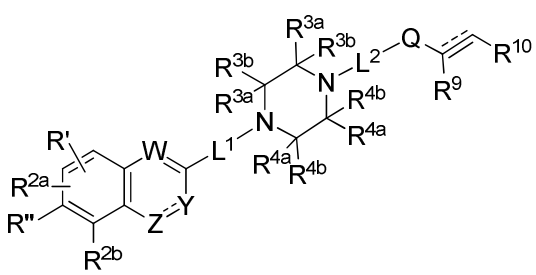
cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

En algunas modalidades anteriores del compuesto (I''a), Q es –C(=O)–,–NR^8C(=O)–, –S(=O)$_2$– o – NR^8S(=O)$_2$–.

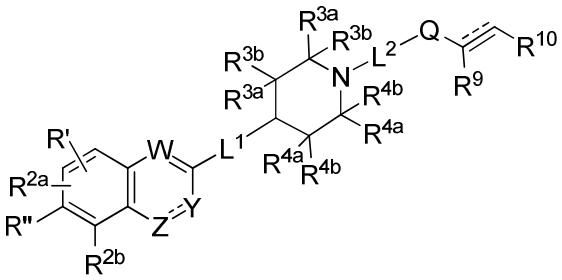
En algunas modalidades anteriores adicionales del compuesto (I''a), Q es –C(=$NR^{8'}$)–, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

En otras modalidades, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''b), (I''c), (I''d) o (I''e):



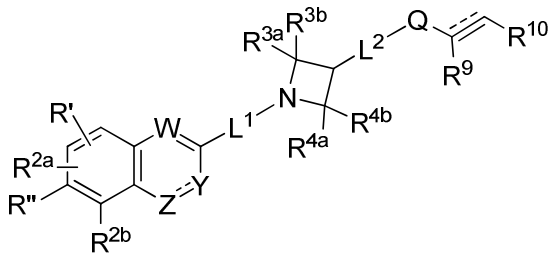
;

(I''b)



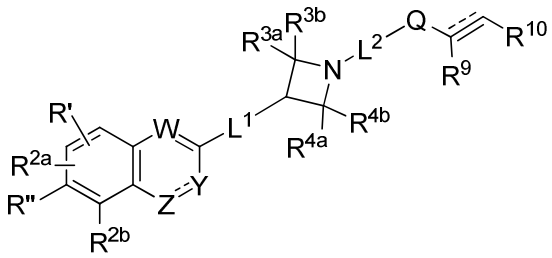
;

(I''c)



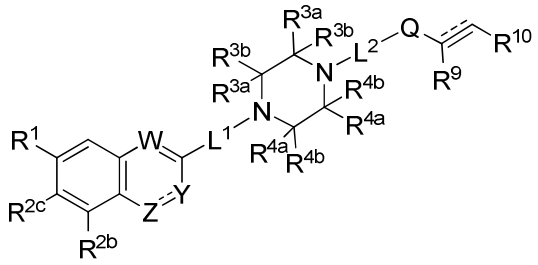
(I''d)

o

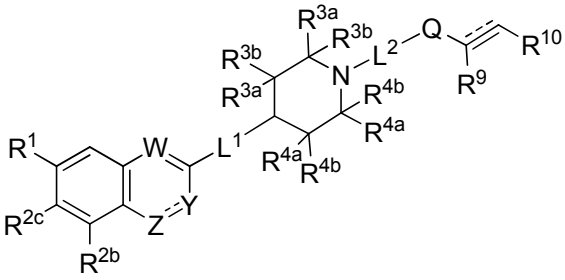


(I''e).

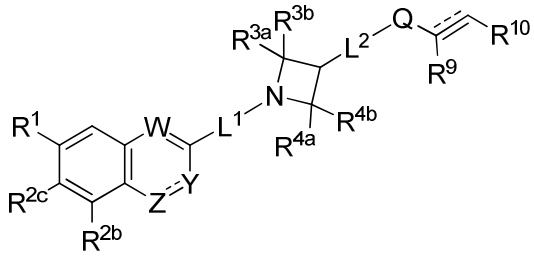
En otras modalidades, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''f), (I''g), (I''h) o (I''i):



(I''f);

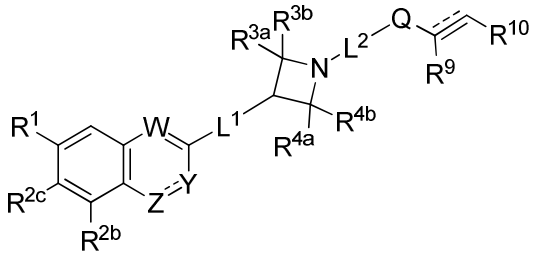


(I''g);



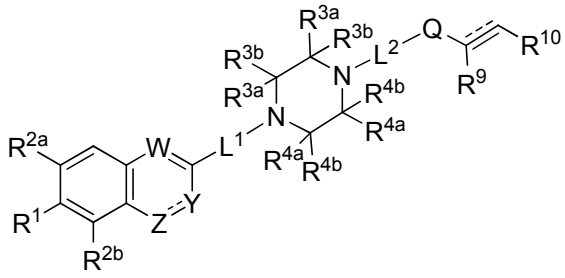
(I''h)

o



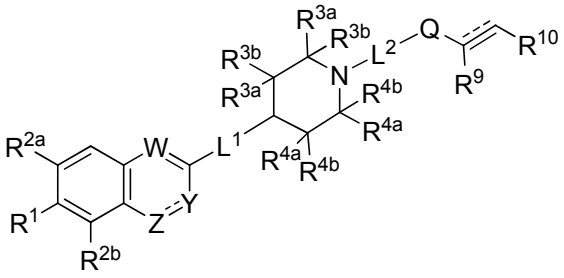
(I''i).

En algunas modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''j), (I''k), (I''l) o (I''m):

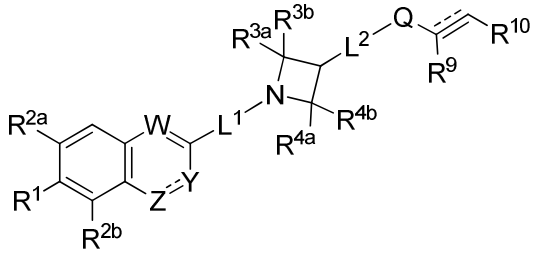


(I''j)

;

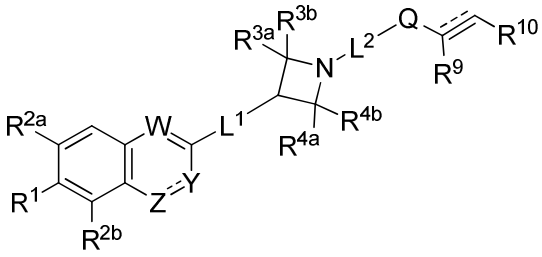


(I''k)



(I''l)

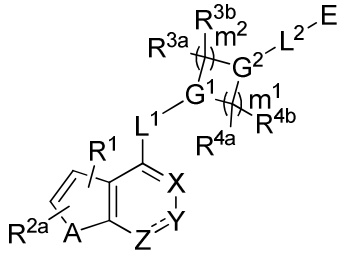
o



(I''m)

.

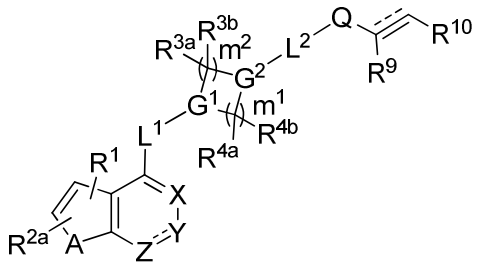
En otras modalidades diversas, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''):



(I''')

en donde A es NH o S.

Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''a):



(I'''a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6; y

cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

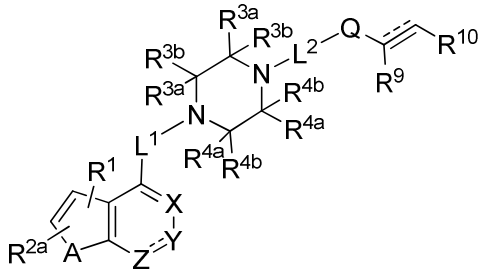
A es NH o S.

En algunas modalidades anteriores del compuesto (I'''a), Q es$-C(=O)-$,$-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas modalidades anteriores adicionales de compuesto (I'''a), Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN

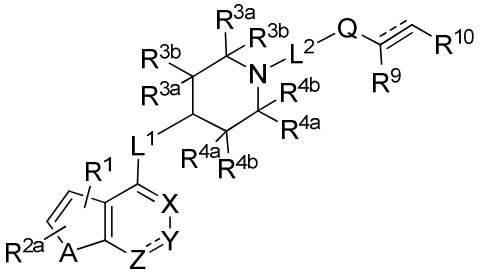
o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

En otras modalidades, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''b), (I'''c), (I'''d) o (I'''e):



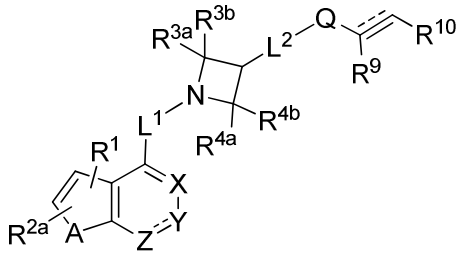
;

(I'''b)



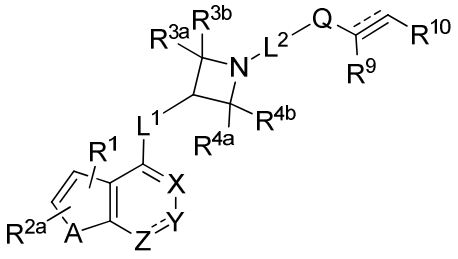
;

(I'''c)



o

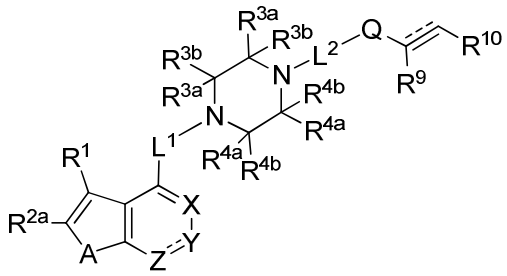
(I'''d)



.

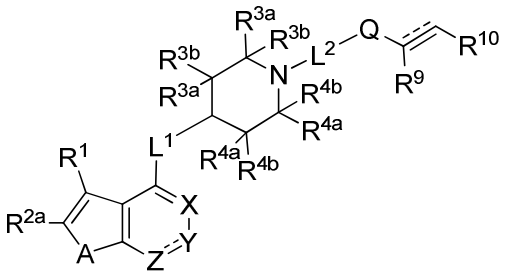
(I'''e)

En modalidades anteriores adicionales, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''f), (I'''g), (I'''h) o (I'''i):



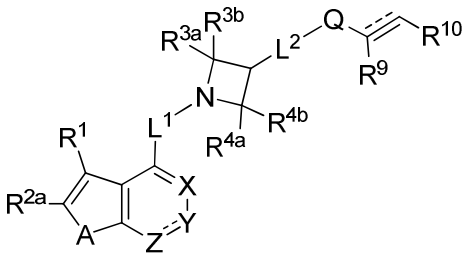
;

(I'''f)

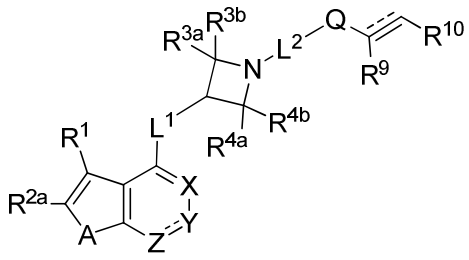


;

(I'''g)



o



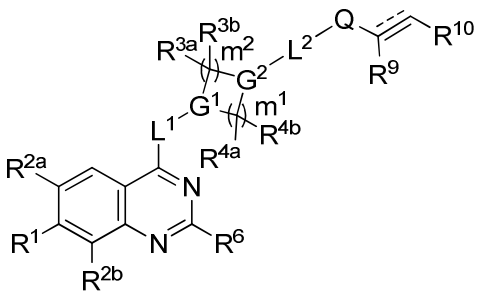
.

(I'''h) (I'''i)

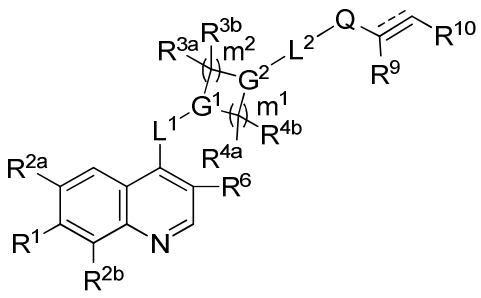
En ciertas modalidades de cualquiera de las anteriores, como mínimo uno de G^1 o G^2 es N. En otras modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N o NR^5. En otras modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N y como mínimo uno de W, X o Y es CR^6. Por ejemplo, en algunas modalidades dos de W, X e Y son N y uno de W, X e Y es CR^6.

En algunas modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N o NR^5, en donde R^5 es una unión a L^1. En algunas otras modalidades, como mínimo uno de W, X o Y es N o CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1.

Por ejemplo, en algunas modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes:

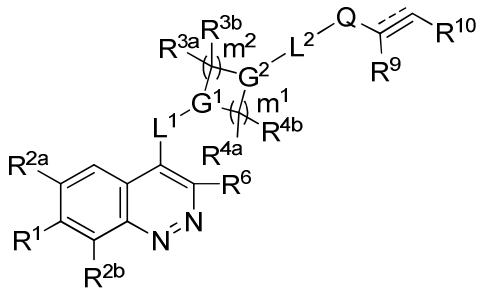


;



o

(I'n) (I'o)



(I'p)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

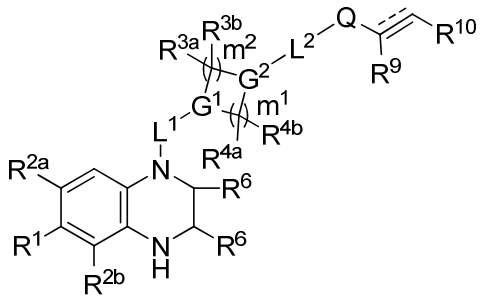
cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; y

cuando $\equiv$ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

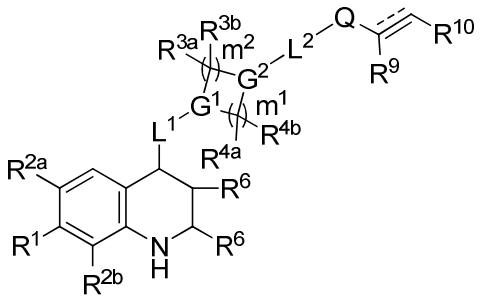
En algunas modalidades de los compuestos de las estructuras (I'n), (I'o) o (I'p), R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo, como por ejemplo

cloro y fluoro. En algunas modalidades, R^1 es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro y R^{2b} es fluoro. En otras modalidades R^1 es arilo o heteroarilo, uno de R^{2a} o R^{2b} es halo, como por ejemplo cloro o fluoro y el otro de R^{2a} o R^{2b} es H. En otras modalidades de las anteriores, R^6 es H, ciano, cianoalquilo, amino, o alquilo C_1-C_6.

En otras modalidades diferentes, la unión entre W y X Y, y Z son ambos uniones sencillas. Por ejemplo, en algunas modalidades el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''''a) o (I'''''b):



o



(I'''''a) (I'''''b)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquiloC_1-C_6;

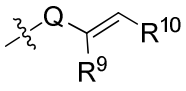
cuando ≡ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo,

heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; y

cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

En algunas modalidades de los compuestos de la estructuras (I'''''a) o (I'''''b), R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de H y halo, por ejemplo en algunas modalidades adicionales R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan por separado de halo, como por ejemplo cloro y fluoro. En algunas modalidades, R^1 es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro y R^{2b} es fluoro. En otras modalidades R^1 es arilo o heteroarilo, uno de R^{2a} o R^{2b} es halo, como por ejemplo cloro o fluoro y el otro de R^{2a} o R^{2b} es H. En otras modalidades de las anteriores, R^6 es H, ciano, cianoalquilo, amino, o alquilo C_1-C_6.

En más de una cualquiera de las anteriores modalidades, E tiene la estructura siguiente:



,

en donde:

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

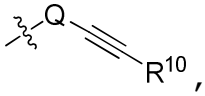
$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquiloC_1-C_6; y

R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En algunas modalidades anteriores, Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas modalidades anteriores adicionales, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es $-CN$. En otras modalidades, $R^{8'}$ es $-OH$.

En otra de cualquiera de las anteriores modalidades, E tiene la estructura siguiente:



,

en donde:

Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo; y

R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, haloalquilo C_1-C_6 es CF_3 (por ejemplo, cuando uno o más de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} es haloalquilo C_1-C_6).

En algunas modalidades m^1 es 1. En otras modalidades m^1 es 2. En modalidades anteriores adicionales, m^1 es 3. En

modalidades diferentes, m^2 es 1. En algunas otras modalidades, m^2 es 2. En más modalidades adicionales, m^2 es 3.

En algunas otras modalidades particulares de cualquiera de los compuestos anteriores, m^1 es 1 y m^2 is1. En otras modalidades, m^1 es 1 y, m^2 es 2. En otras modalidades adicionales m^1 es 2 y m^2 es 2. En más modalidades, m^1 es 1 y m^2 es 3.

En cualquiera de las anteriores modalidades, G^1 y G^2 son cada uno por separado seleccionadas de N y CH. En algunas modalidades, como mínimo uno de G^1 o G^2 es N. En algunas modalidades, cada G^1 y G^2 es N. En algunas modalidades, cada G^1 y G^2 es N y m^1 y m^2 es cada uno 2. En algunas otras modalidades, como mínimo uno de G^1 o G^2 es CH. En otras modalidades, cada G^1 y G^2 es CH.

Sin pretender ceñirse a una teoría, los solicitantes que una selección correcta del sustituyente R^1 puede tener un papel en la actividad inhibidora de los compuestos (*por ejemplo,* contra KRAS, HRAS o NRAS G12C). En algunas modalidades, R^1 es arilo o heterciclilo (por ejemplo, heteroarilo o heterociclilo alifático), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes. En algunas modalidades, R^1 es capaz de actuación recíproca reversible con la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. En algunas modalidades R^1 posee una afinidad alta hacia KRAS, HRAS o NRAS y es altamente específica hacia G12C KRAS, HRAS o NRAS.

En algunas modalidades R^1 es capaz de actuación recíproca hidrofóbica con KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas modalidades R^1 es capaz de formar uniones de hidrógeno con diversos residuos de proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C.

En otras de las anteriores modalidades, R^1 es heterociclilo, heteroarilo o arilo.

En ciertas modalidades de cualquiera de las anteriores, R^1 es arilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^1 es fenilo. En otras modalidades, R^1 es naftilo. En algunas de estas modalidades, R^1 es arilo no sustituido, como por ejemplo fenilo no sustituido o naftilo no sustituido. En otras modalidades, R^1 es sustituido por uno o más sustituyentes. En algunas de estas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de halo, ciano, hidroxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6 y cicloalquiloC_3-C_8. En otras modalidades más específicas, los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi y ciclopropilo.

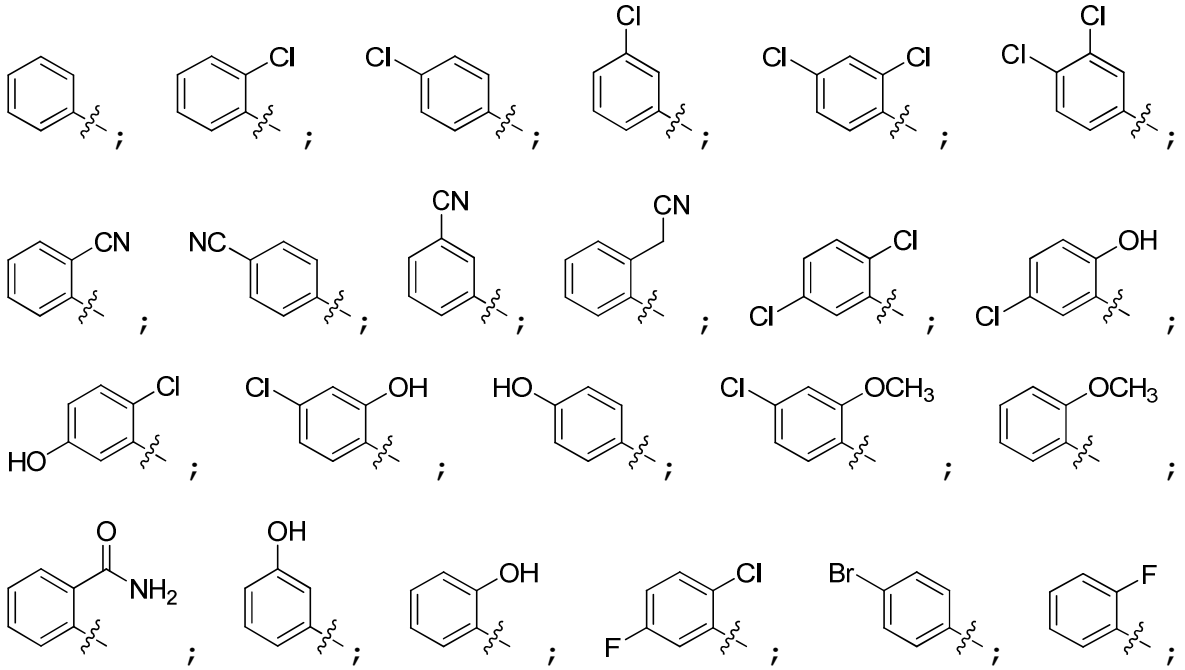
En otras modalidades, los sustituyentes R^1 se seleccionan de halo, ciano, cianoalquiloC_1-C_6, cianocicloalquiloC_3-C_8, hidroxilo, alquiloC_1-C_6, alquilcicloalquiloC_1-C_6, alquiniloC_2-C_6, alcoxiC_1-C_6, haloalcoxiC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, alquilcarbonilaminiloC_1-C_6, hidroxilalquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, alcoxialquiloC_1-C_6, aminilosulfona, aminilcarbonilo, aminilcarbonilalquiloC_1-C_6, aminilcarbonilcicloalquiloC_3-C_8, alquilaminilcarboniloC_1-C_6,

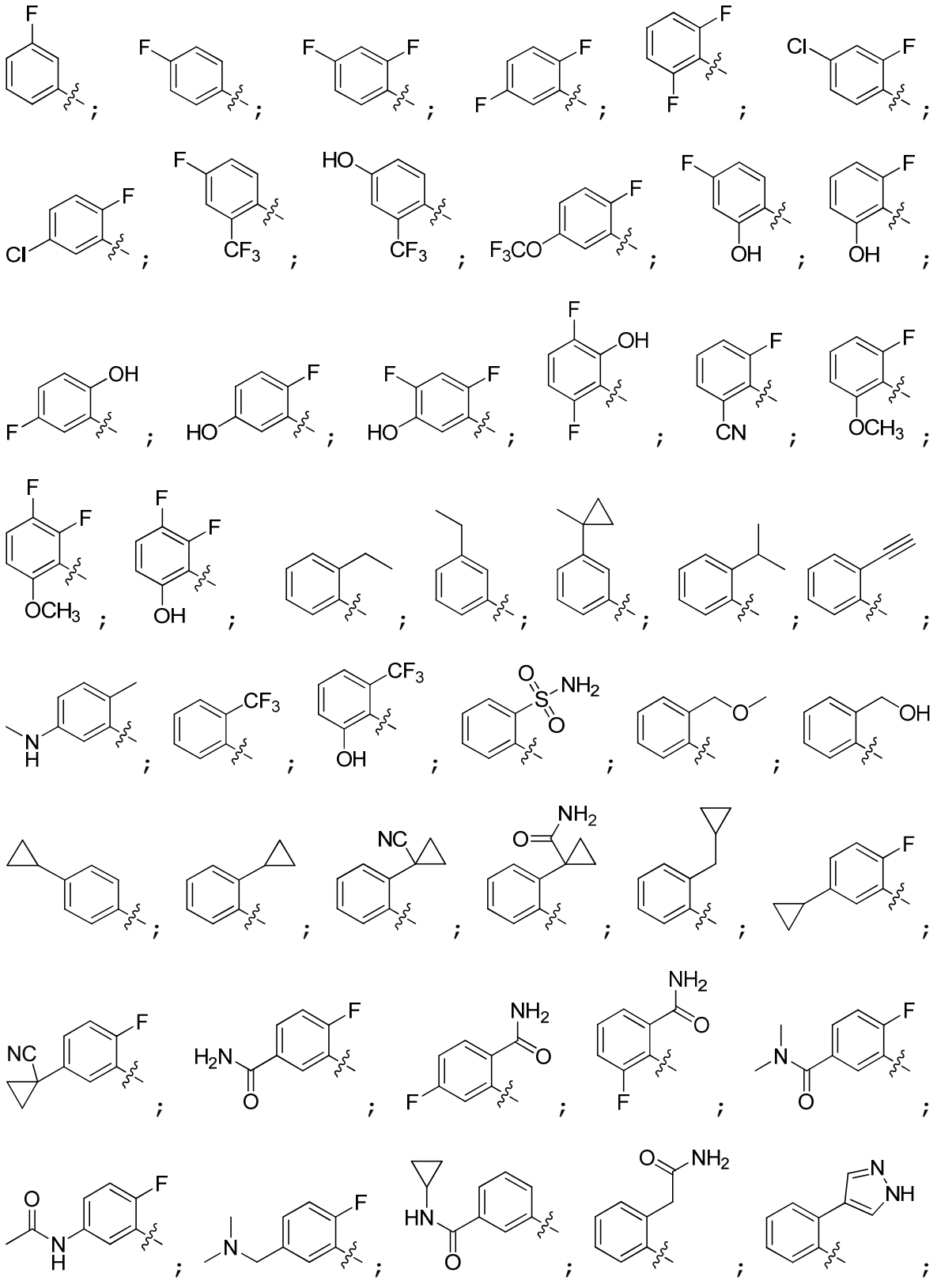
cicloalquilaminilcarboniloC_3-C_8, cicloalquilalquiloC_3-C_8 y cicloalquiloC_3-C_8, cicloalquiloC_3-C_8 fusionado y heteroarilo.

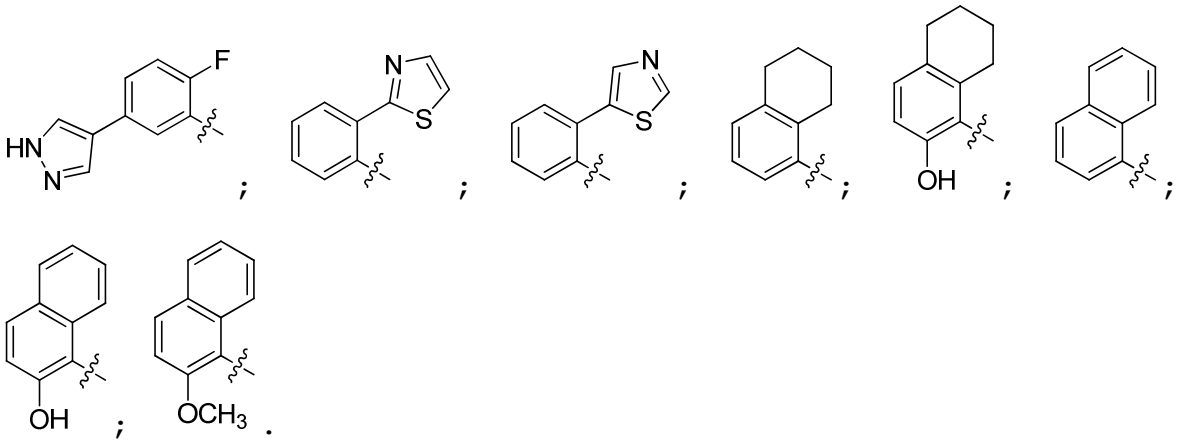
En otras modalidades adicionales, los sustituyentes R^1 se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, hidroxilmetilo, metoxi, metoximetilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, aminilcarbonilo y ciclopropilo.

En modalidades anteriores adicionales, los sustituyentes R^1 se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, hidroxilmetilo, metoxi, metoximetilo, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, aminilcarbonilo y ciclopropilo.

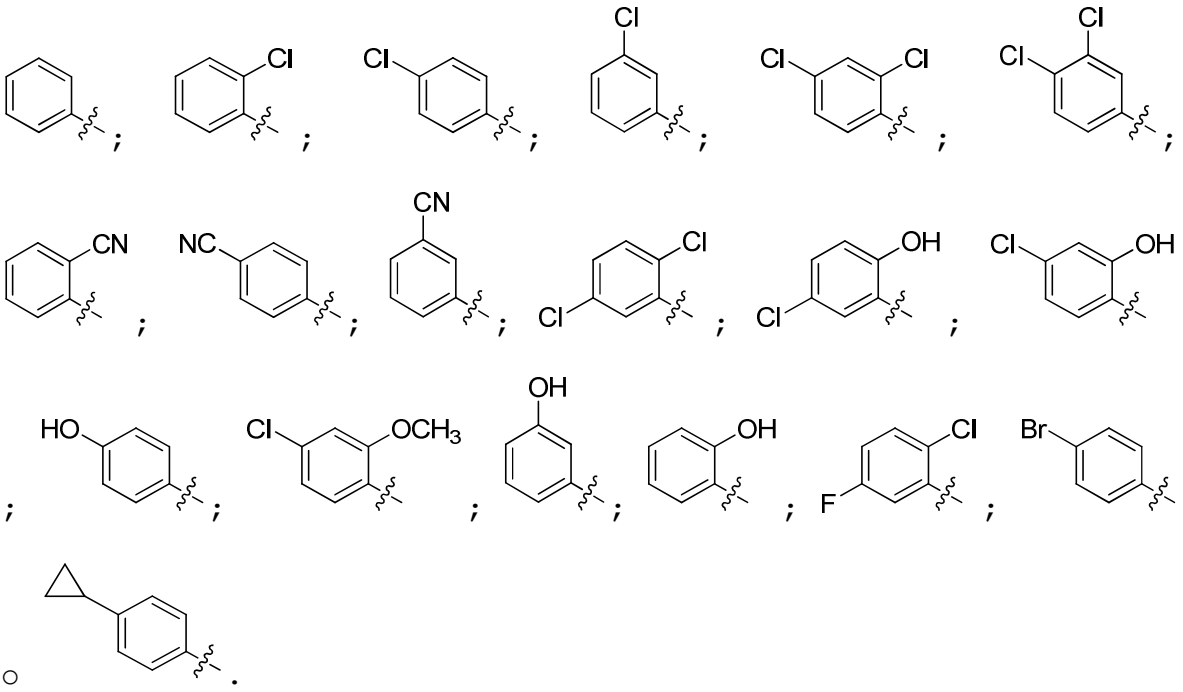
En ciertas modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



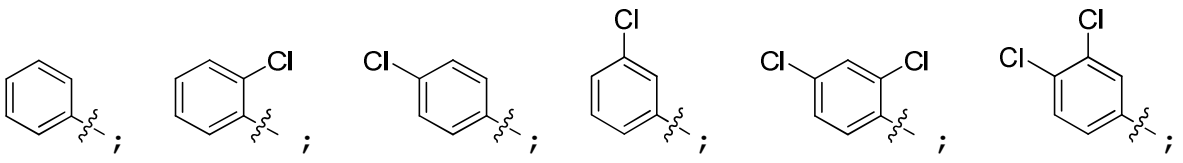


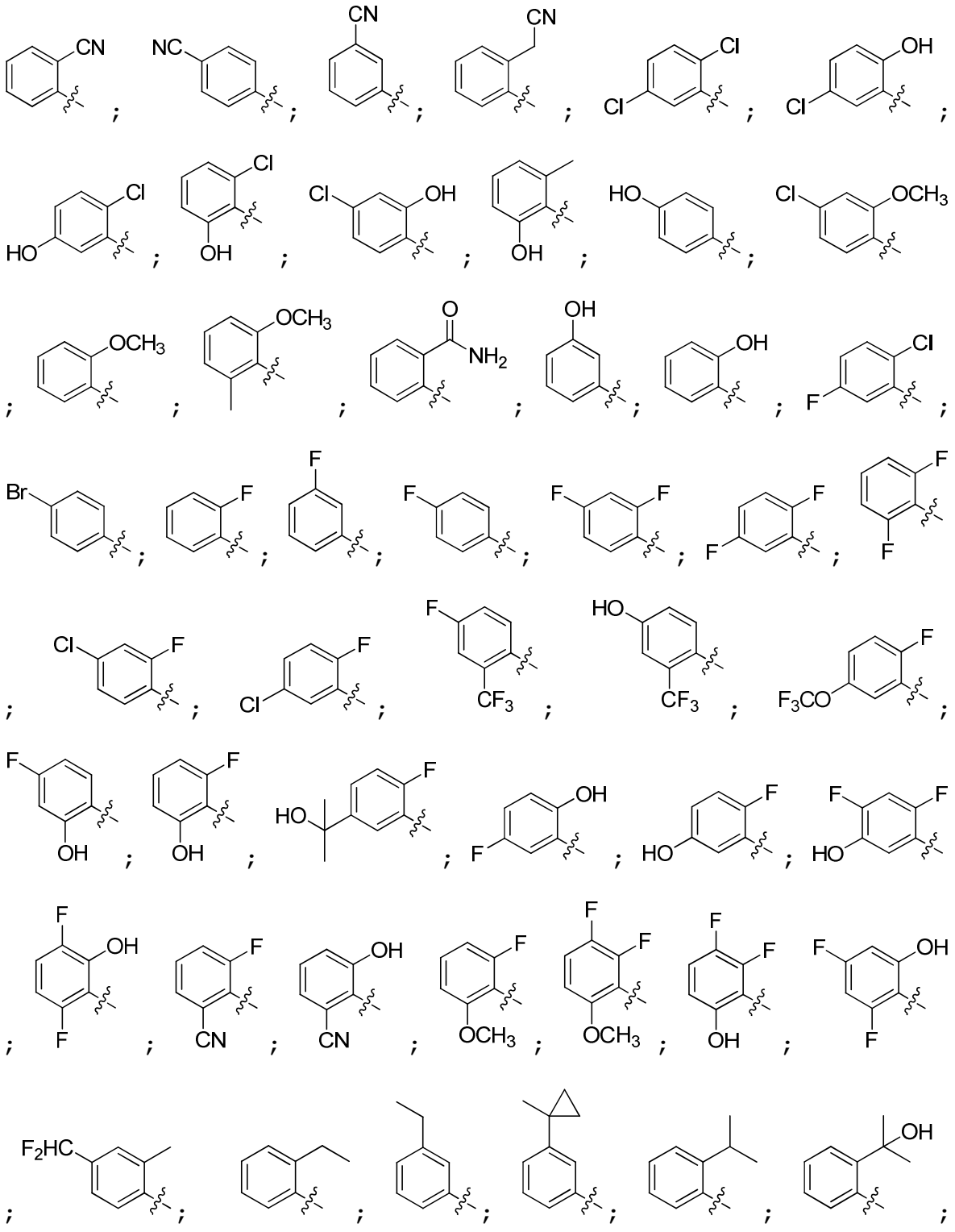


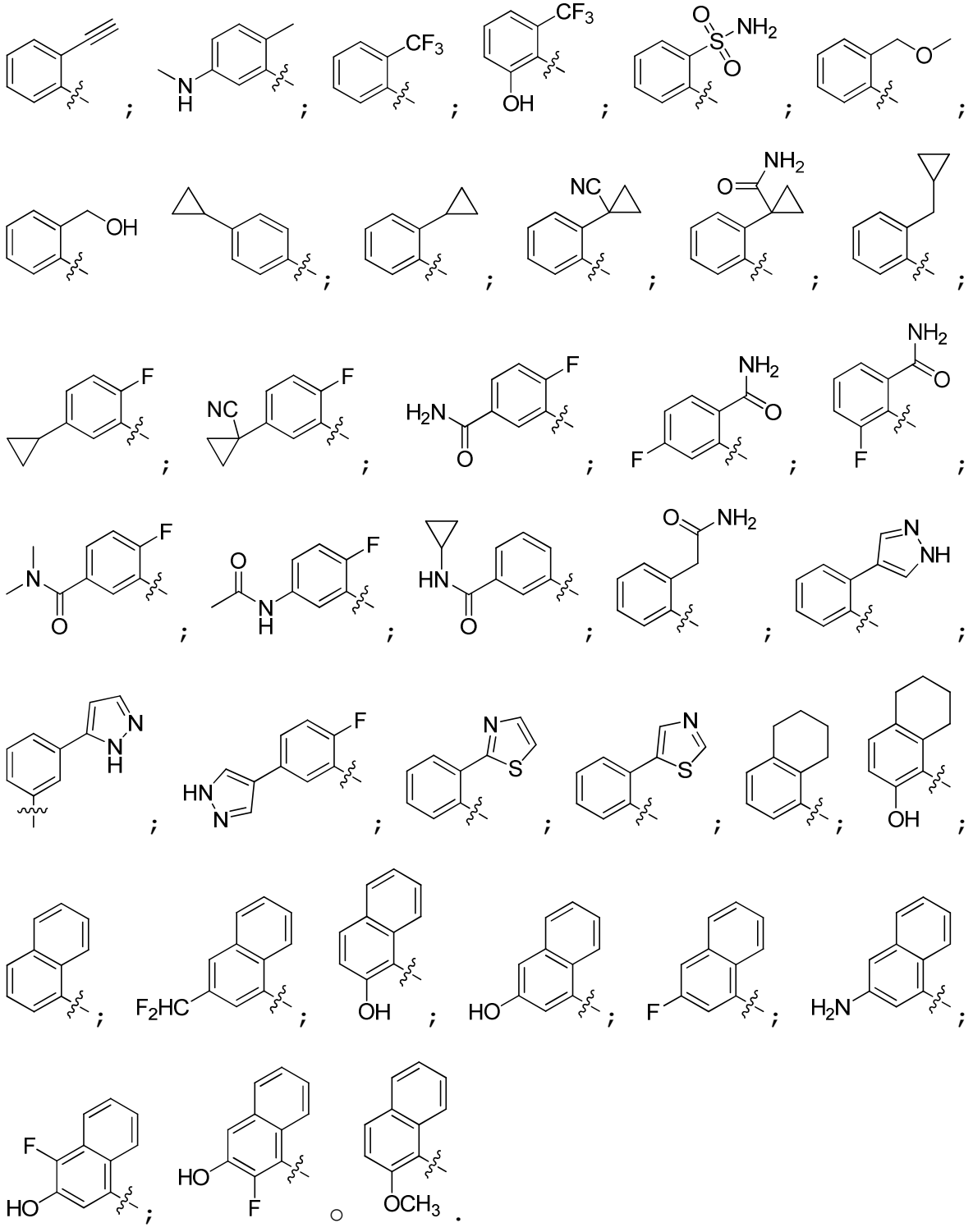
En otras de las anteriores modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



En otras modalidades adicionales, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:







En algunas modalidades diferentes de cualquiera de las anteriores, R^1 es heteroarilo. En ciertas modalidades, R^1

comprende oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones del mismo. En algunas de estas modalidades, R^1 comprende azufre o nitrógeno. En ciertas modalidades, R^1 es tiofenilo, piridinilo, piridinonilo, pirimidinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzodioxazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, tetrahidroquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, .indolinonilo, benzotiofenilo o dihidrobenzodioxinilo.

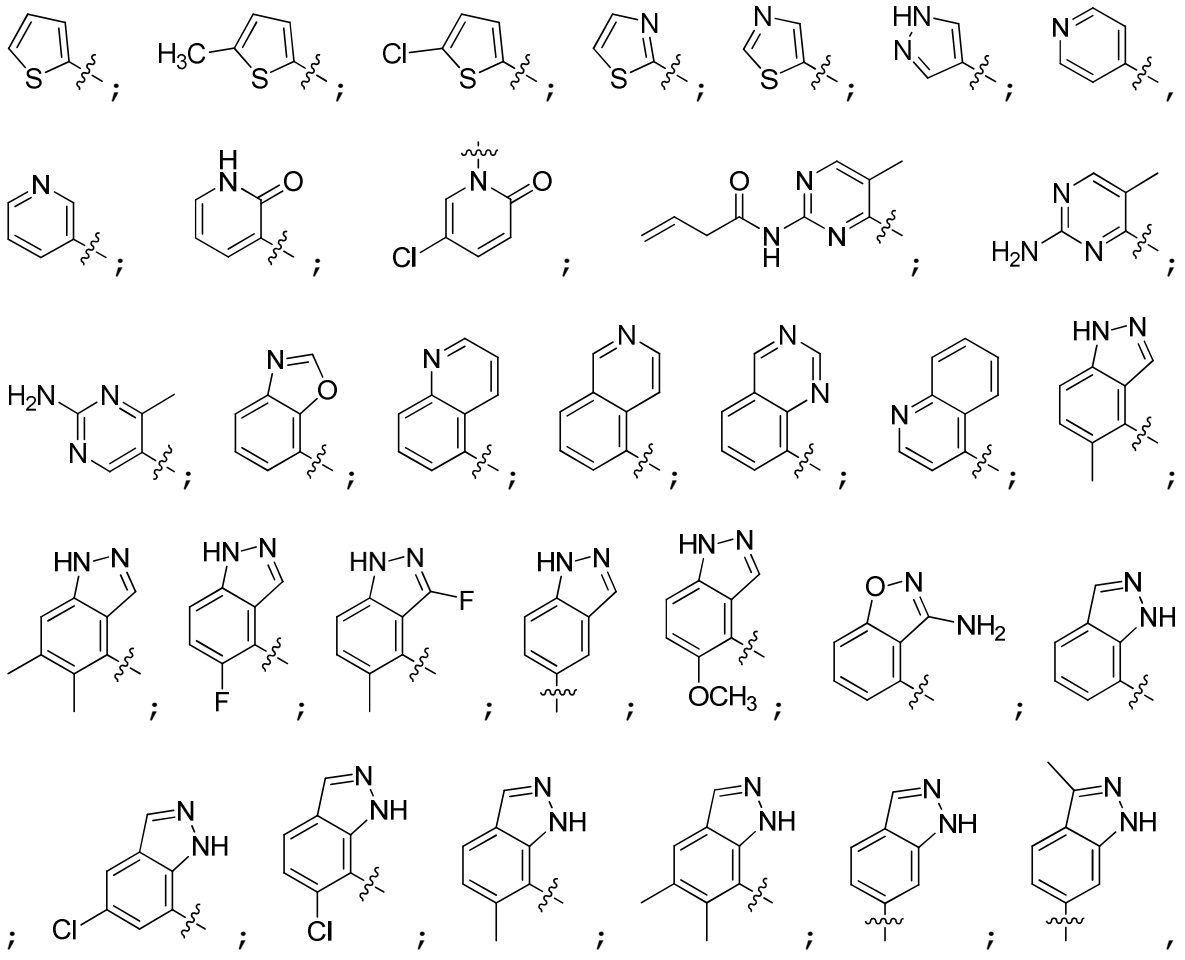
En algunas modalidades, R^1 es indazolilo sustituido o no sustituido. En algunas de estas modalidades el indazolilo es sustituido por uno o más grupos alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y/o halo. Por ejemplo, en algunas modalidades, el indazolilo es sustituido por uno o más grupos metilo, metoxi, cloro y/o fluoro.

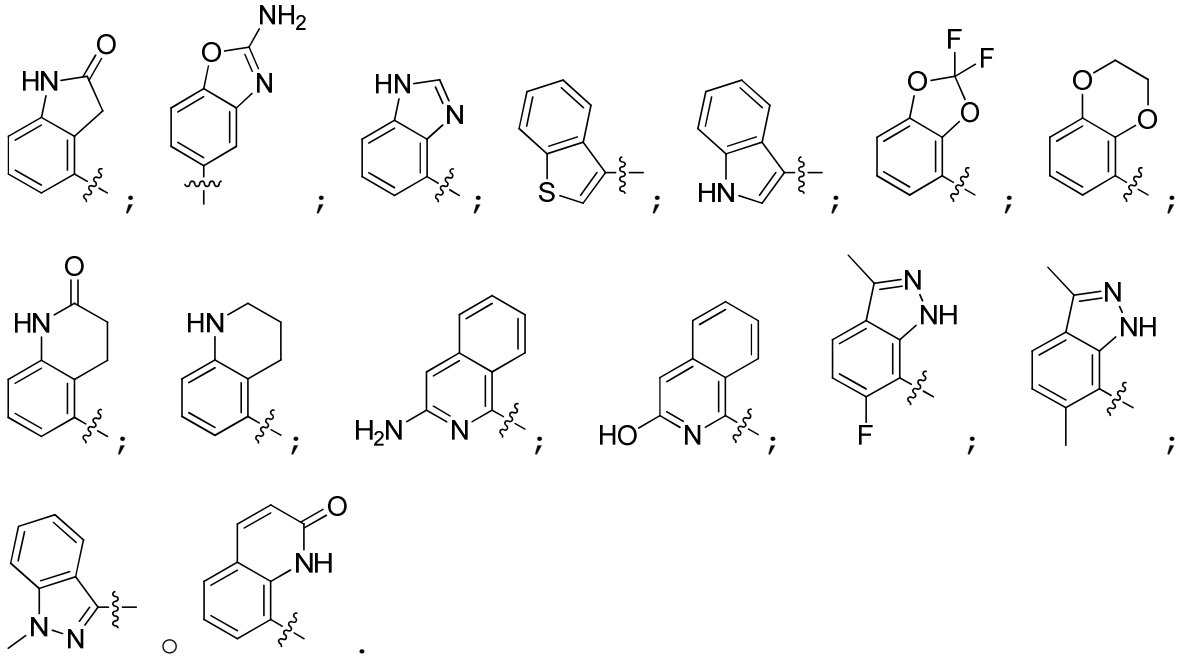
Por ejemplo, en algunas modalidades R^1 es piridinilo. En algunas modalidades R^1 es piridinilo no sustituido, por ejemplo piridin-4-ilo no sustituido o piridin-3-ilo no sustituido. En otras modalidades R^1 es tiofenilo. En algunas modalidades R^1 es tiofenilo no sustituido, por ejemplo tiofen-2-ilo no sustituido.

En otras modalidades, R^1 es sustituido por uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en algunas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de halo, alquiloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, o alquenilcarbonilaminiloC_2-C_6. En algunas de estas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de halo y

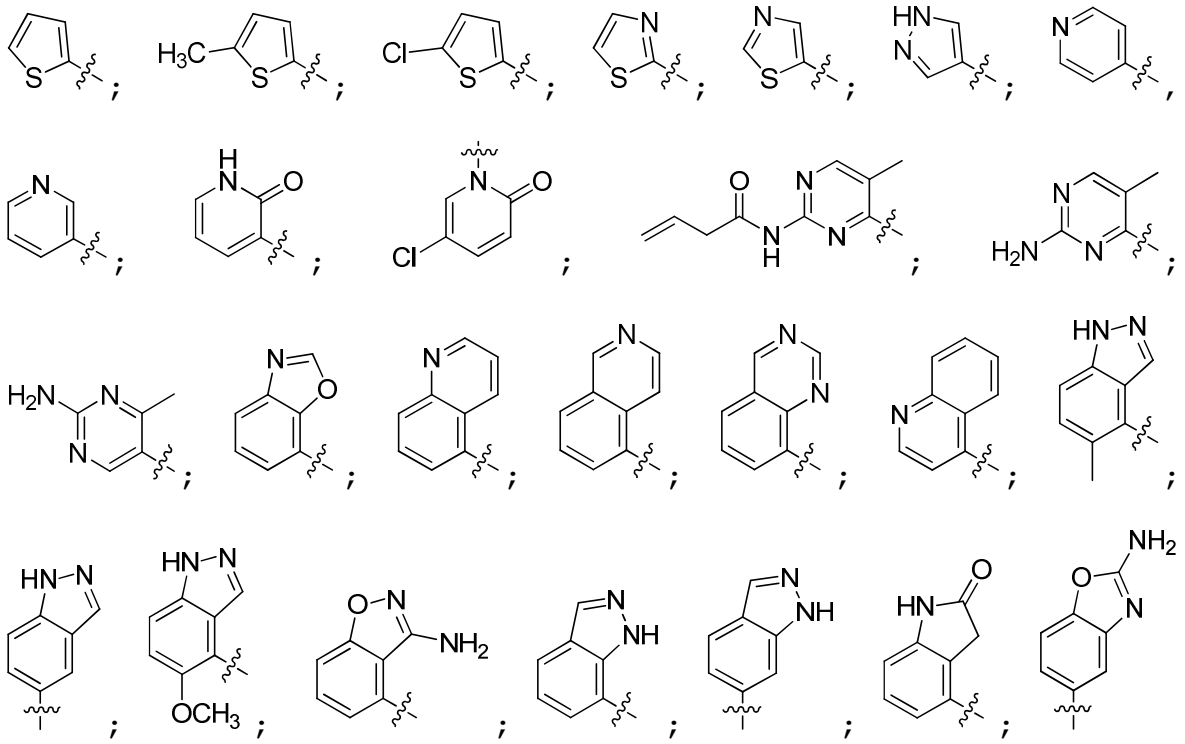
alquiloC_1-C_6. En otras modalidades, los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, amino y metilo. Por ejemplo, en modalidades más específicas, los sustituyentes se seleccionan de cloro y metilo. En otras modalidades como mínimo un sustituyente de R1 es fluoro.

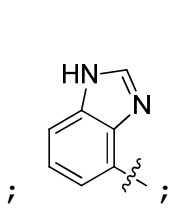
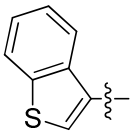
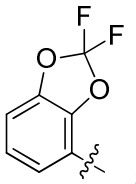
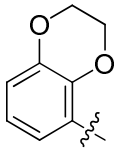
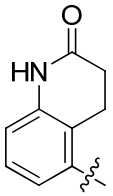
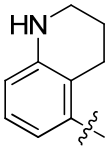
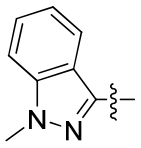
En algunas modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

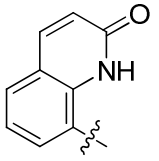




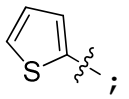
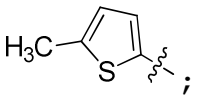
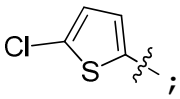
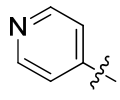
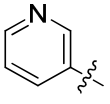
En ciertas modalidades, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



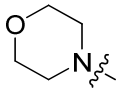

;
; 
; 
; 
; 
; 
; 
o


.

En algunas modalidades anteriores, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:


; 
; 
; 
o 
.

En otras modalidades adicionales, R^1 es heterociclilo alifático. En algunas modalidades el heterociclilo alifático comprende oxígeno y/o nitrógeno. En algunas modalidades adicionales, R^1 es morfolinilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^1 tiene la estructura siguiente:



En diversas modalidades de las anteriores, R^1 es no sustituido.

En algunas modalidades anteriores, R^{2a} es H. En otras modalidades, R^{2a} es halo, por ejemplo en algunas modalidades R^{2a} es cloro o fluoro. En otras modalidades adicionales de las anteriores, R^{2a} es alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_8, como por ejemplo

ciclopropilo.

En otras modalidades de los compuestos anteriores, R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son H. En modalidades diferentes, R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son cada uno por separado halo. En otras modalidades adicionales, R^{2b}, cuando está presente, es halo. En más modalidades, R^{2c}, cuando está presente, es halo. En ciertas modalidades anteriores, halo es cloro o fluoro.

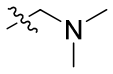
La porción Q se selecciona normalmente para optimizar la reactividad (es decir, electrofilicidad) de E. En ciertas modalidades anteriores, Q es –C(=O)–. En otras modalidades, Q es $-S(=O)_2-$. En modalidades anteriores adicionales, Q es $-NR^8C(=O)-$. En diferentes modalidades adicionales, Q es $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas de las modalidades inmediatamente anteriores, R^8 es H. En otras de estas modalidades, R^8 es hidroxilalquilo, por ejemplo en algunas modalidades hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

En algunas modalidades, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en donde $R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6. Por ejemplo, en algunas modalidades $R^{8'}$ es H. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –CN. En otras modalidades, $R^{8'}$ es –OH.

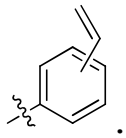
En algunas de cualquiera de las anteriores modalidades, como mínimo uno de R^9 o R^{10} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades cada R^9 y R^{10} es H.

En otras de las anteriores modalidades, R^{10} es alquilaminilalquilo. En algunas de estas modalidades, R^{10} tiene la estructura siguiente:



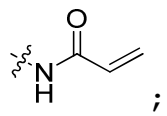
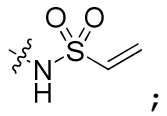
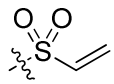
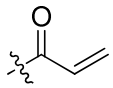
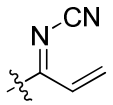
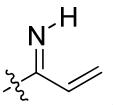
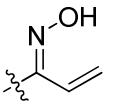
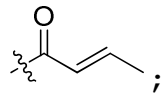
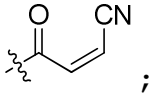
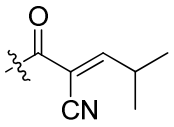
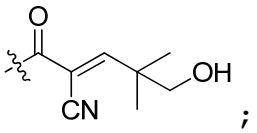
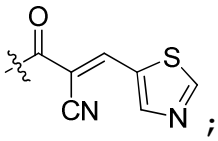
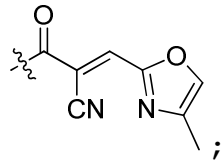
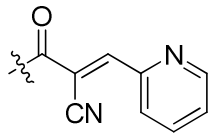
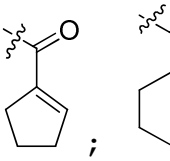
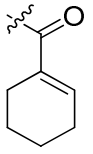
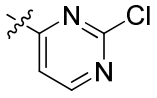
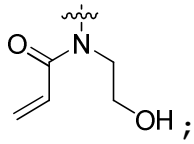
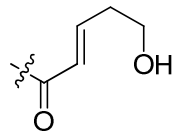
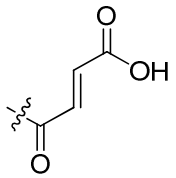
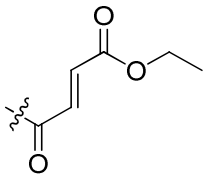
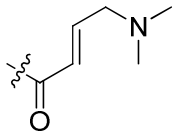
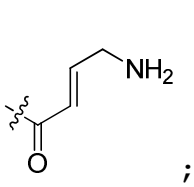
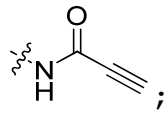
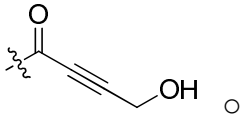
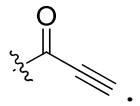
En otras modalidades, R^{10} es hidroxilalquilo, como por ejemplo 2-hidroxilalquilo.

En algunas otras modalidades diferentes de las anteriores modalidades, R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico. Por ejemplo, en algunas de estas modalidades el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo. En otras modalidades, el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno o ciclohexeno. En otras modalidades, el anillo carbocíclico es un anillo de fenilo, por ejemplo un anillo de fenilo que tiene la estructura siguiente:

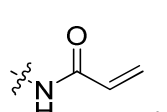
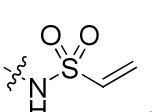
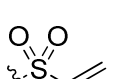
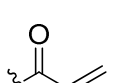
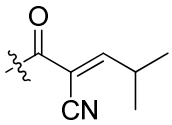
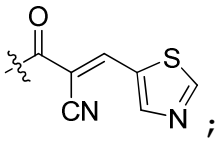
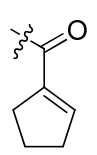
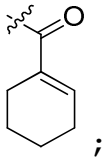
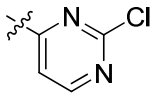
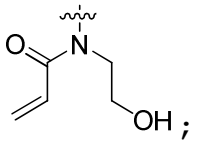
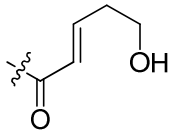
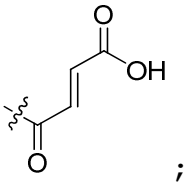


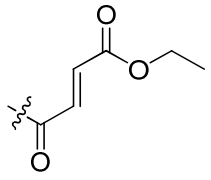
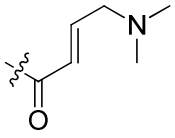
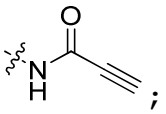
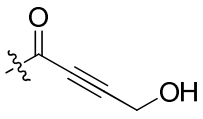
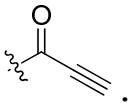
En algunas de cualquiera de las anteriores modalidades E es un electrófilo capaz de unirse a una proteína KRAS, HRAS o NRAS que comprende una mutación G12C. En algunas modalidades, el electrófilo E es capaz de formar una unión covalente irreversible con una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. En algunos casos, el electrófilo E puede unirse con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína

KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. En diversas modalidades de cualquiera de las anteriores, E tiene una de las estructuras siguientes:

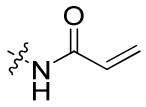
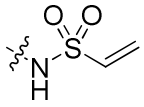
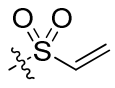
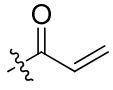
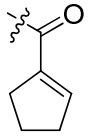
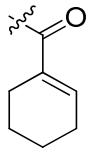
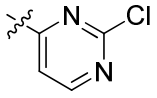



























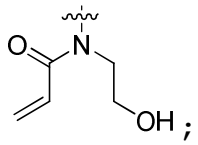
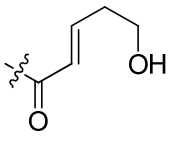
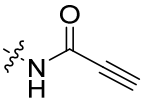
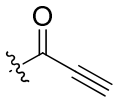
En otras modalidades de cualquiera de las anteriores, E tiene una de las estructuras siguientes:

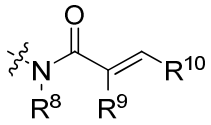
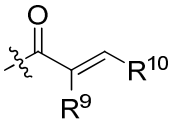
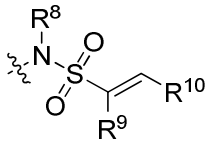
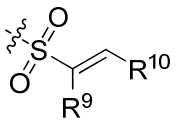
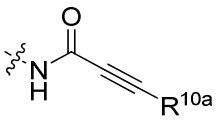
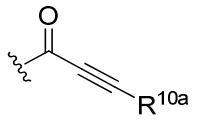

; 
; 
; 
o 
.

En modalidades diferentes, E tiene una de las estructuras siguientes:


; 
; 
; 
; 
; 
; 
;


; 
; 
o 
.

En algunos casos E tiene una de las estructuras siguientes:


; 
; 
; 
; 
o 
.

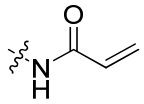
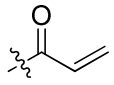
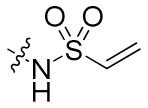
en donde:

R^8 es H o alquiloC_1-C_6;

R^9 es H, ciano o alquiloC_1-C_6, o R^9 se une con R^{10} para formar un carbociclo;

R^{10} es H o alquiloC_1-C_6 o R^{10} se une con R^9 para formar un carbociclo y

R^{10a} es H o alquiloC_1-C_6.

En algunas modalidades E es  . En algunas modalidades E es  En algunas modalidades E es  .

En algunas de cualquiera de las anteriores modalidades, L^1 es una unión. En otras modalidades, L^1 es NR^7. Por ejemplo, en algunas de estas modalidades, R^7 es alquiloC_1-C_6. En otras modalidades, L^1 es NH.

L^2 puede seleccionarse para proporcionar un espaciado y/u orientación apropiados para que el grupo E forme una unión con la proteína KRAS, HRAS o NRAS. En algunas modalidades anteriores, L^2 es una unión. En otras de las anteriores modalidades, L^2 es alquileno. En algunas modalidades, el alquileno es sustituido. En otras modalidades el alquileno es no sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades L^2 es CH_2 o CH_2CH_2.

En ciertas modalidades, R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En otras de las modalidades anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada caso, por separado H, –OH, hidroxilalquilo, ciano, o

aminilcarbonilo y R^{3b} y R^{4b} son H.

En ciertas otras modalidades, R^{3a} y R^{4a} son H y R^{3b} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En cualquiera de las anteriores modalidades, como mínimo uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} es H. En algunas modalidades, cada R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} es H.

En algunas modalidades, R^{3a} es –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son H.

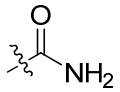
En otras modalidades, R^{4a} es –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3a}, R^{3b} y R^{4b} son H.

En otras modalidades, R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

En modalidades anteriores adicionales, R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras modalidades, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. En otras modalidades,

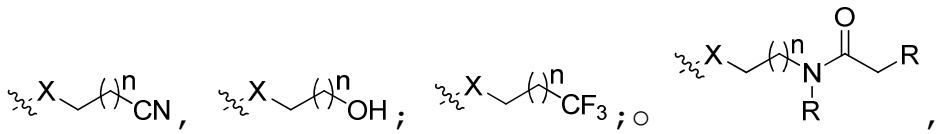
R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras modalidades adicionales, R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el aminilcarbonilo es  . En otras modalidades, R^{3a} o R^{4a} es ciano. En otras modalidades, R^{3a} o R^{4a} es –OH. En otras modalidades, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilalquilo, por ejemplo, hidroxilmetilo.

En algunas modalidades, R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, aminilo, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $-CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo, amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1.

Cada una de las anteriores fracciones R^6 puede ser

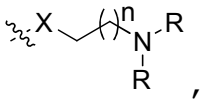
sustituida por uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en algunas modalidades uno o más sustituyentes son aminilo (por ejemplo, sustituido o sustituido), alquilcarbonilo aminilo, hidroxilo, haloalquilo o heterocicliclilo (por ejemplo, heterociclo sustituido o heterociclo alifático sustituido o heteroarilo o heteroarilo sustituido). Por ejemplo, en algunas modalidades, la porción R^6 es alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o alquilaminilo, el cual es sustituido adicionalmente por alquilcarbonilaminilo, hidroxilo, –CN o haloalquilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

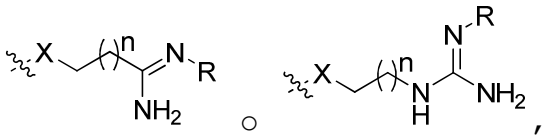
Diversas fracciones diferentes R^6 están incluidas en el alcance de los compuestos. Por ejemplo, en diversas modalidades, R^6 es H. En otras modalidades, R^6 es –CN. En más modalidades, R^6 es metoxi.

En diversas otras modalidades, R^6 es aminilalquilo, aminilalquiloxi o aminilalquiaminilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^6 tiene las estructuras siguientes:



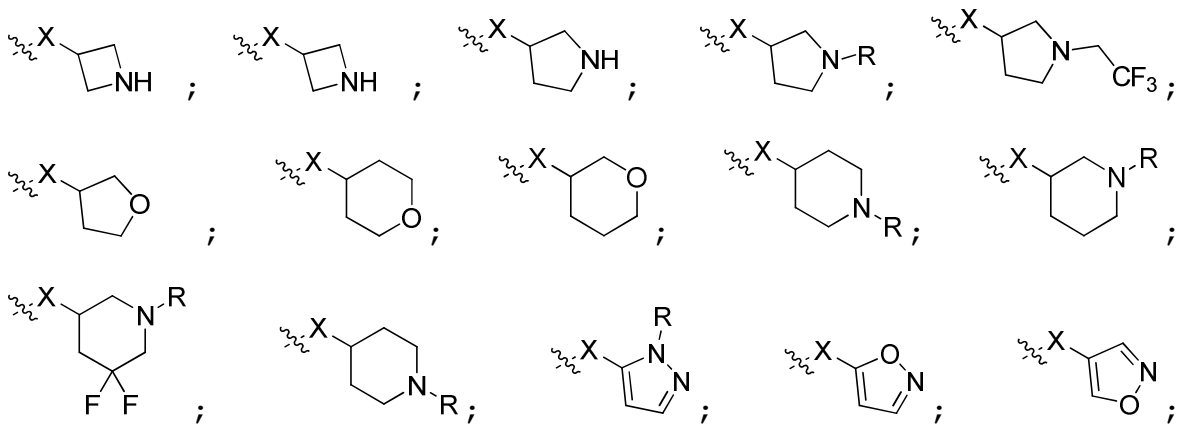
en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

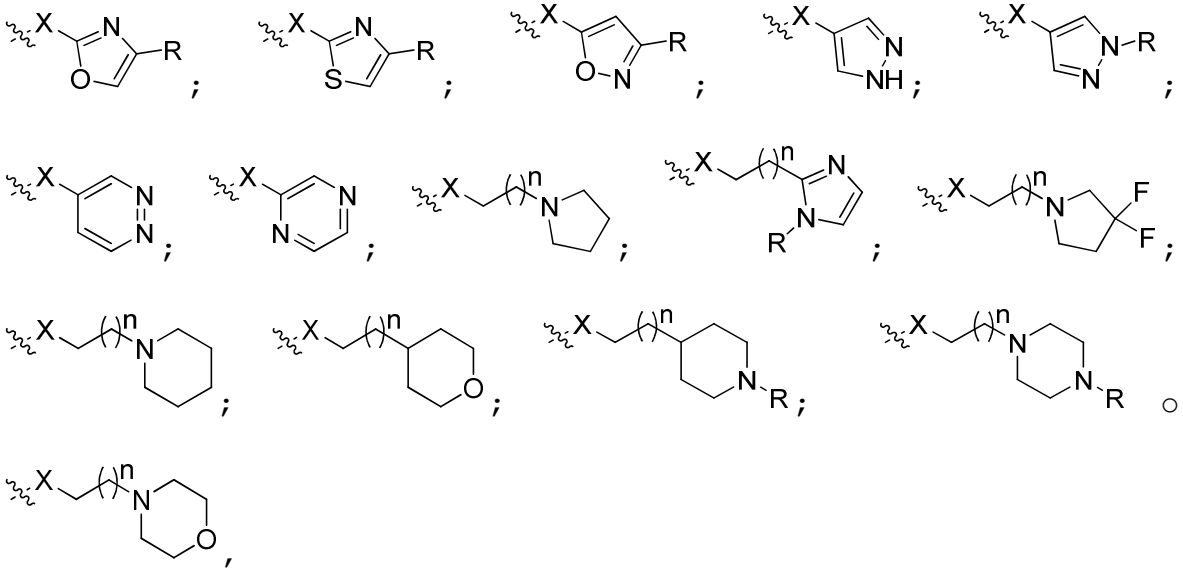
En otras modalidades, R^6 es amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi o guanidinilalquilaminilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

En otras modalidades, R^6 es heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo o heteroarilalquilaminilo. Por ejemplo, en algunas modalidades R^6 tiene una de las estructuras siguientes:





en donde X es una unión, –O– o –NR–; cada R es por separado H o alquiloC_1-C_6 y n es un número entero de 0 a 6.

En algunas modalidades anteriores, X es N. En otras de las anteriores modalidades, X es N. En otras de las anteriores modalidades, Z es N. En modalidades anteriores adicionales, X es N y Z es N.

En algunas modalidades, Z es N e Y es N. En otras modalidades, X es N, Z es N y es CR^6, en donde R^6 es H y W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1. En modalidades diferentes, Z es N e Y es CR^6, en donde R^6 es H, W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es ciano, metoxi o amino.

En otras modalidades, Z es N, X es CR^6 y R^6 es ciano y es CR^6, en donde R^6 es H y W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1.

En otras modalidades y es N, Z es N, W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es H.

En otras de las anteriores modalidades, Z es una unión.

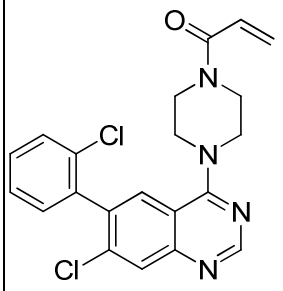
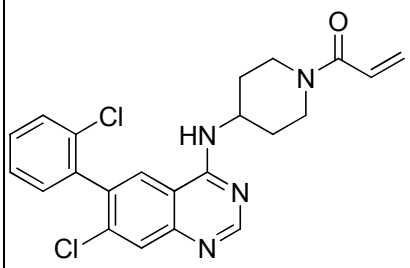
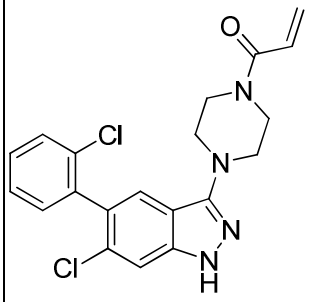
En ciertas modalidades y es NR^5. En algunas de estas modalidades, R^5 es alquiloC_1-C_6. En otras modalidades, R^5 es H.

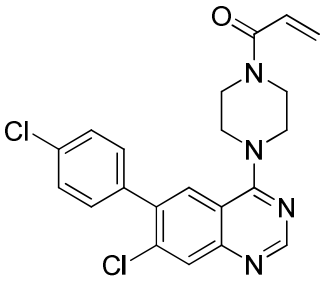
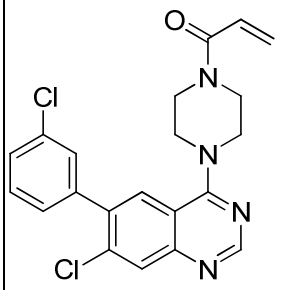
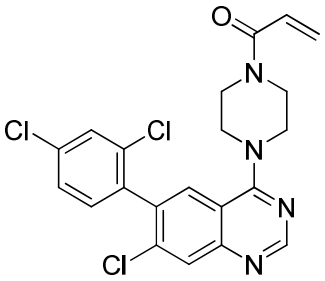
En otras modalidades adicionales, X o Y es CR^6. En algunas de estas modalidades, R^6 es, en cada caso, por separado H, ciano, amino, alcoxiC_1-C_6 o una unión a L^1. En algunas otras de estas modalidades, R^6 es H. En otras modalidades, R^6 es C_1-C_6alcoxi. En otras modalidades, R^6 es ciano. En más modalidades, R^6 es metoxi. En otras modalidades, R^6 es amino.

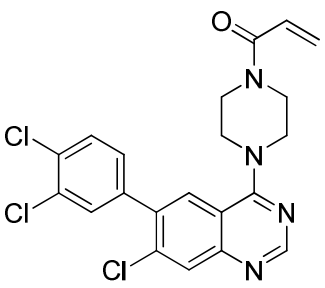
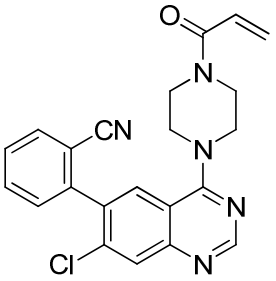
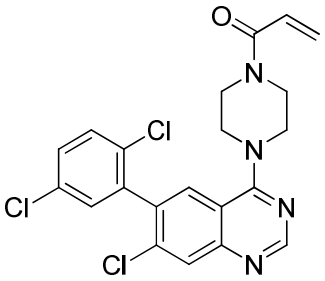
En diversas modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras establecidas de la Tabla 1 siguiente:

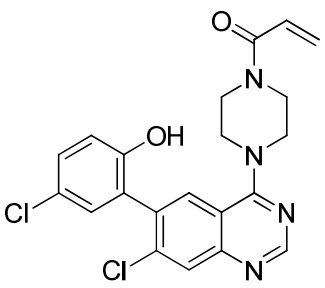
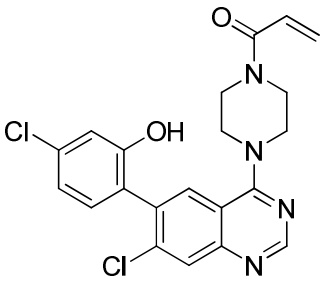
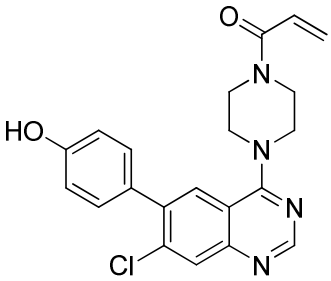
Tabla 1

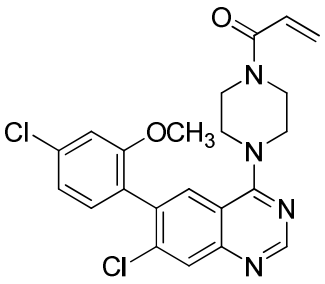
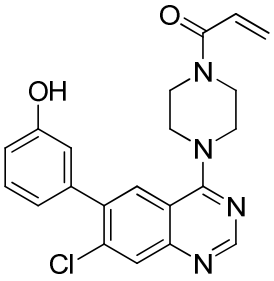
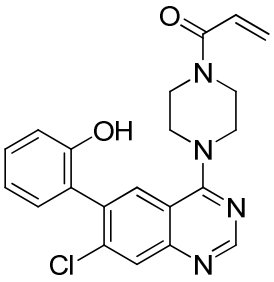
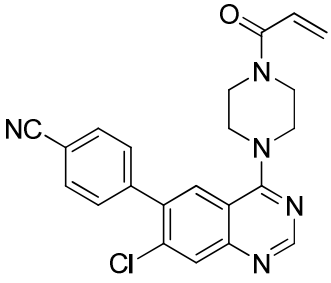
Compuestos representativos

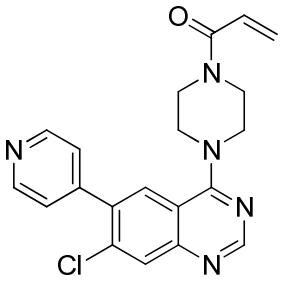
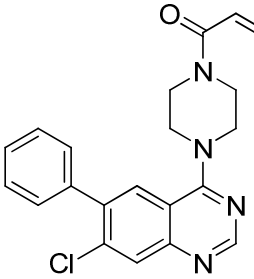
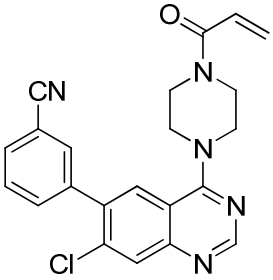
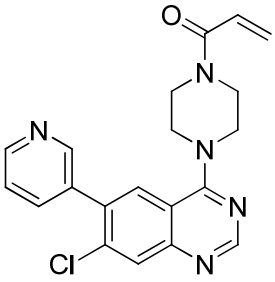
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]$^+$
1		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.20
2		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	427.25
3		1-(4-(6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	401.20

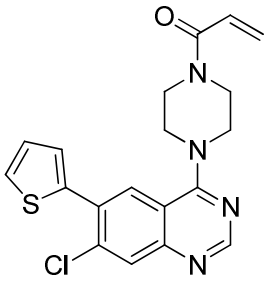
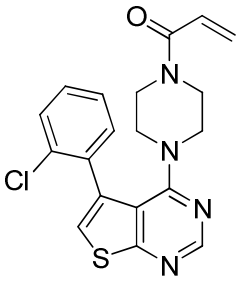
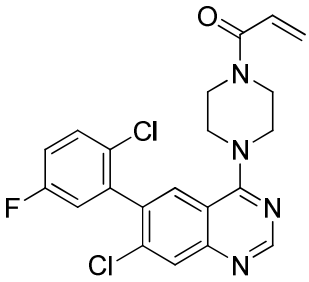
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
4		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.25
5		1-(4-(7-cloro-6-(3-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.20
6		1-(4-(7-cloro-6-(2,4-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.20#

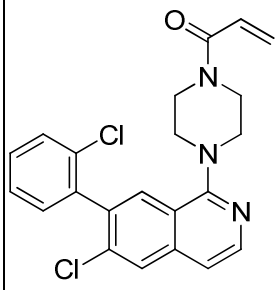
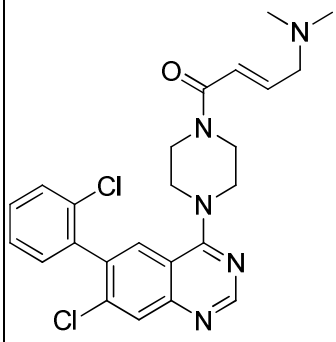
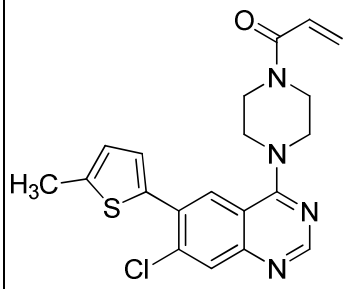
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
7		1-(4-(7-cloro-6-(3,4-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	449.15
8		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-il)benzonitrilo	B	404.1
9		1-(4-(7-cloro-6-(2,5-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	448.45

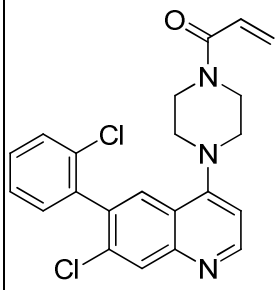
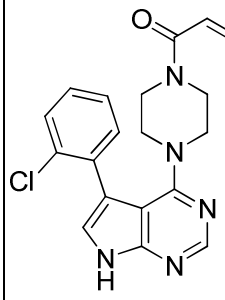
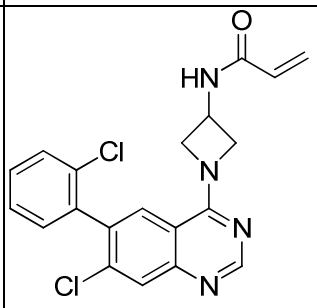
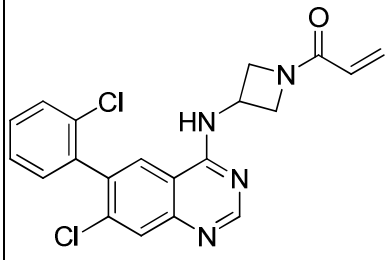
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
10		1-(4-(7-cloro-6-(5-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.25
11		1-(4-(7-cloro-6-(4-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.25
12		1-(4-(7-cloro-6-(4-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	395.25

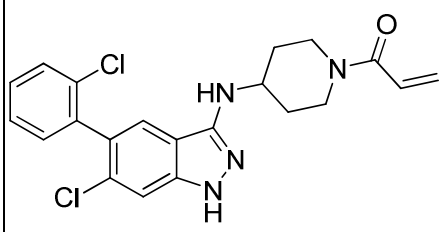
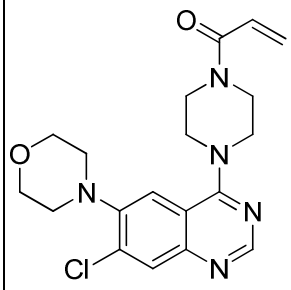
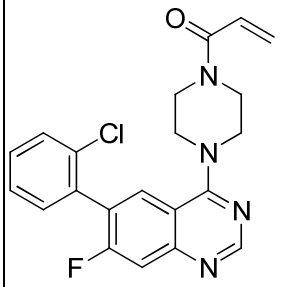
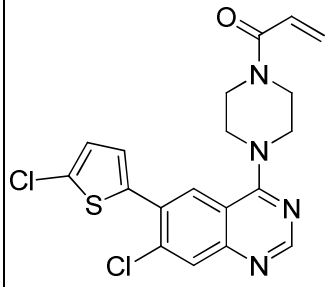
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
13		1-(4-(7-cloro-6-(4-cloro-2-metoxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	443.30
14		1-(4-(7-cloro-6-(3-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	395.25
15		1-(4-(7-cloro-6-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	395.25
16		4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-il)benzonitrilo	B	404.3

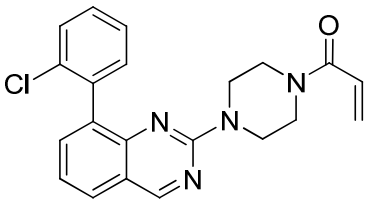
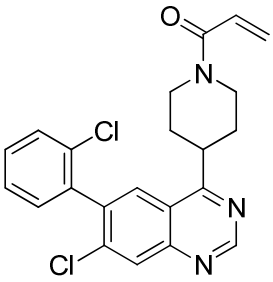
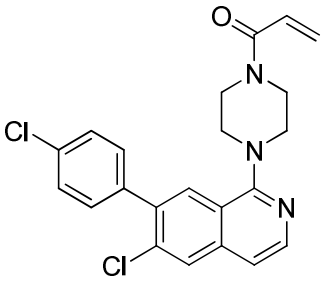
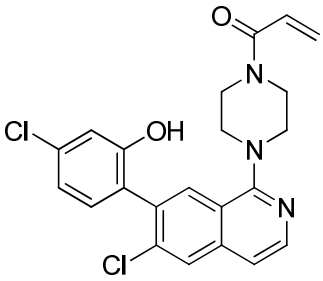
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
17		1-(4-(7-cloro-6-(piridin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25
18		1-(4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	379.25
19		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-il)benzonitrilo	B	404.25
20		1-(4-(7-cloro-6-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25

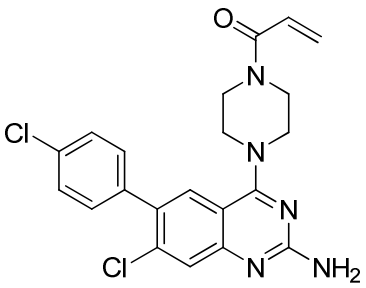
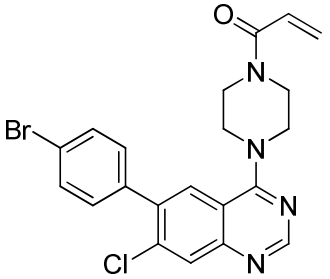
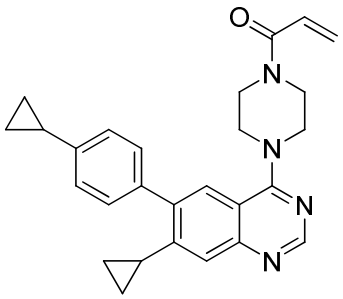
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
21		1-(4-(7-cloro-6-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	385.25
22		1-(4-(5-(2-clorofenil)-4a,7a-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	H	385.20
23		1-(4-(7-cloro-6-(2-cloro-5-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.20

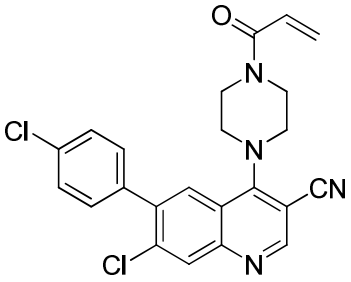
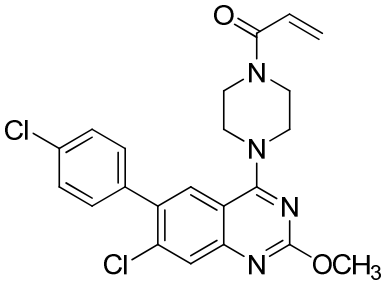
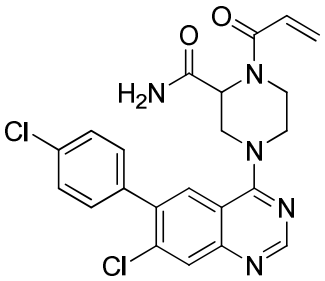
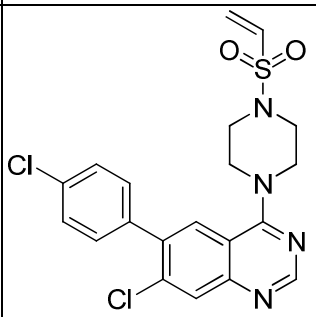
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
24		1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil) isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	412.20
25		(E)-1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	A	470.35
26		1-(4-(7-cloro-6-(5-metilotiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	399.20

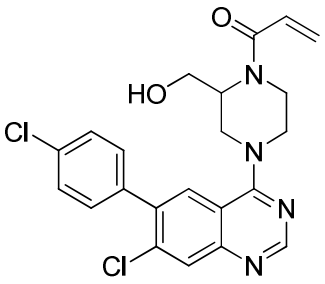
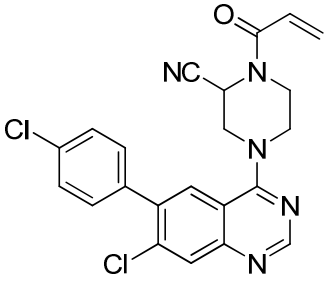
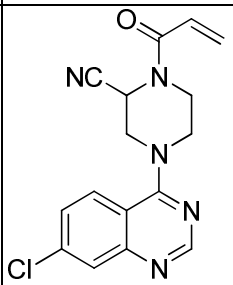
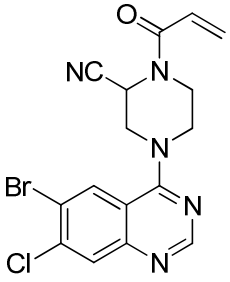
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
27		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	E	412.20
28		1-(4-(5-(2-clorofenil)-7,7a-dihidro-4aH-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	368.25
29		N-(1-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)acetidin-3-il)acrilamida	B	399.20
30		1-(3-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-ilamino)acetidin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	399.20

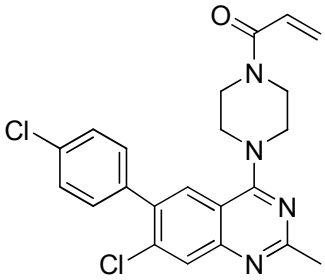
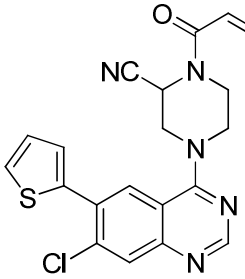
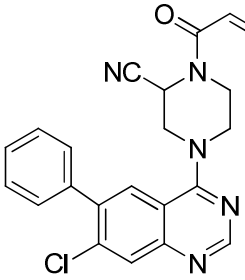
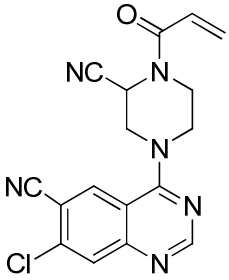
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
31		1-(4-(6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	413.40$^+$
32		1-(4-(7-cloro-6-morfolinoquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	L	388.25
33		1-(4-(6-(2-clorofenil)-7-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	397.20
34		1-(4-(7-cloro-6-(5-clorotiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.15

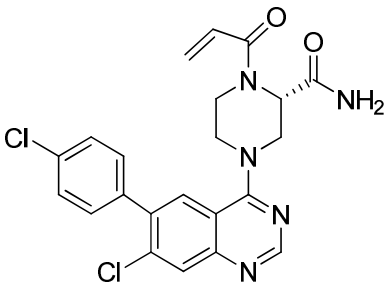
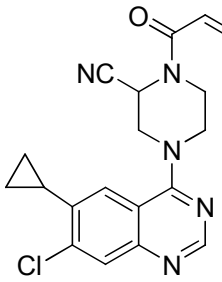
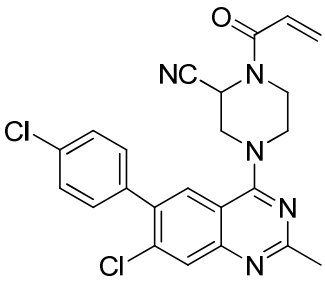
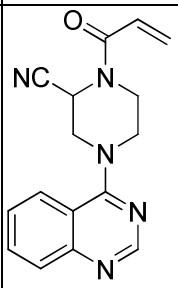
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
35		1-(4-(8-(2-clorofenil) quinazolin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	I	379.1
36		1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	410.35+
37		1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	412.20
38		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil) isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	428.25

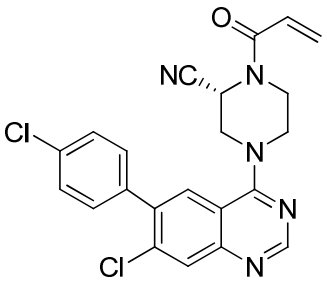
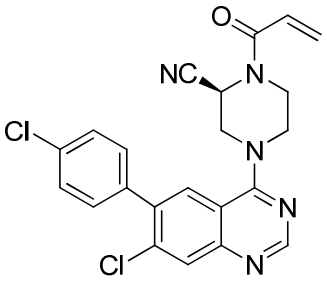
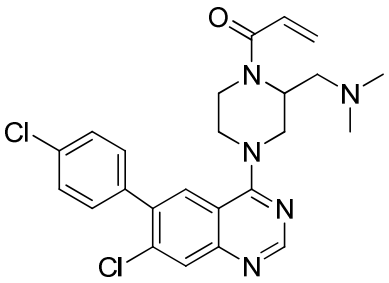
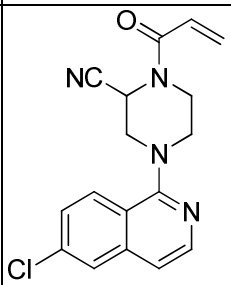
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
39		1-(4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	428.3
40		1-(4-(6-(4-bromofenil)-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	459.25
41		1-(4-(7-ciclopropilo-6-(4-ciclopropilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	425.25

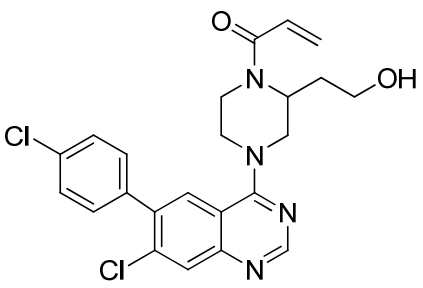
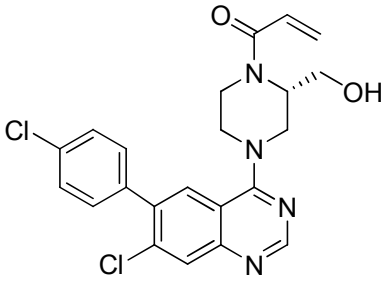
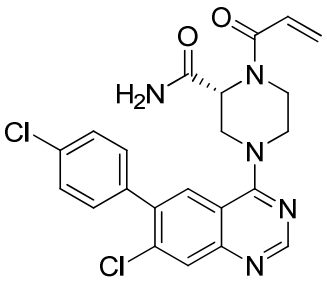
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
42		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-(4-clorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	G	437.25
43		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	465.30*
44		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	A	454.35+
45		7-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(4-(vinilsulfonil) piperazin-1-il)quinazolina	A	449.25

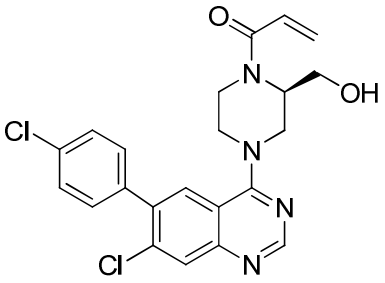
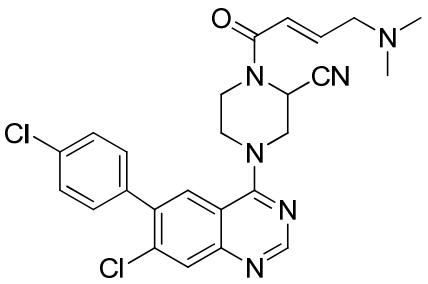
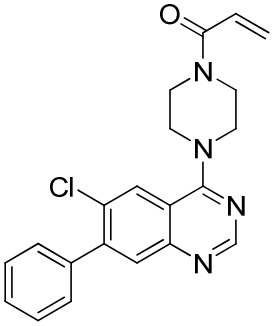
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
46		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	443.30
47		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	438.25
48		1-acriloil-4-(7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	328.2
49		1-acriloil-4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	408.20

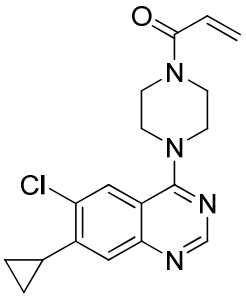
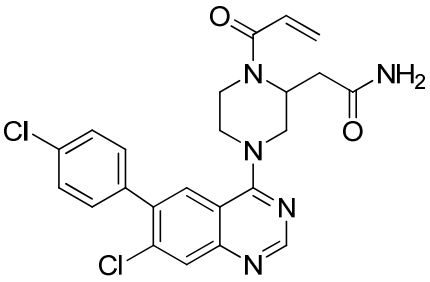
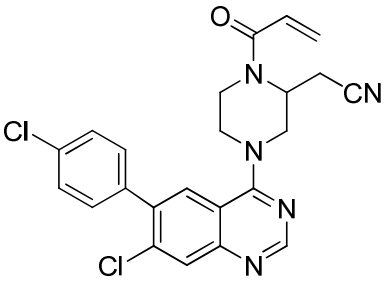
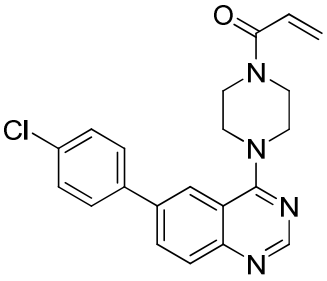
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
50		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	M	427.35
51		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	410.30
52		1-acriloil-4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	404.35
53		4-(4-acriloil-3-cianopiperazin-1-il)-7-cloroquinazolina-6-carbonitrilo	B	353.20

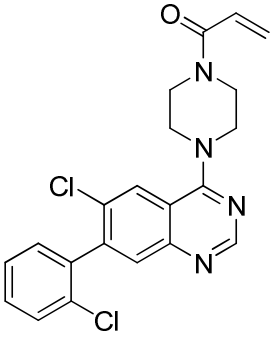
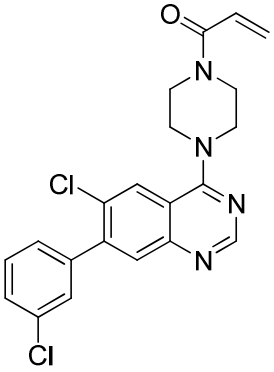
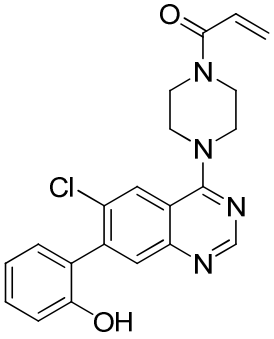
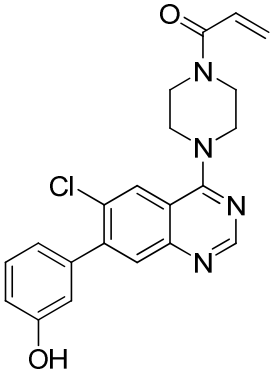
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
54		(S)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	A	456.30
55		1-acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropilquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	B	368.25
56		1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	M	452.30
57		1-acriloil-4-(quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	294.20

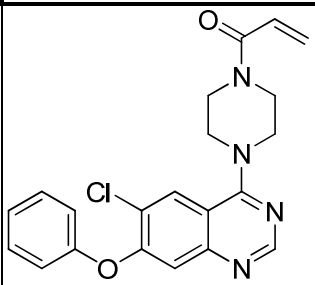
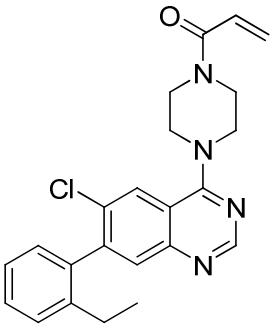
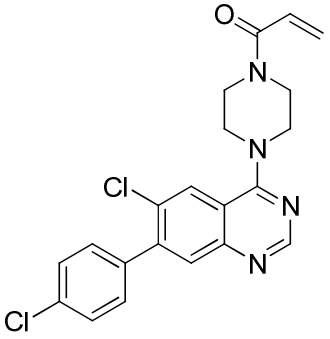
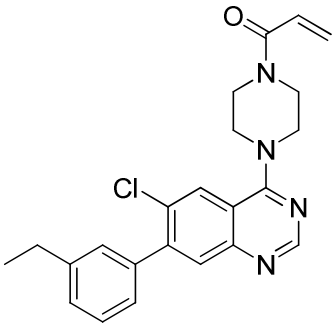
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
58		(R)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	438.20
59		(S)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	A	438.25
60		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino) metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	470.35
61		1-acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carbonitrilo	D	327.20

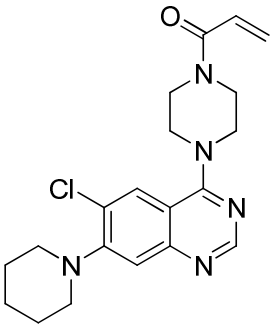
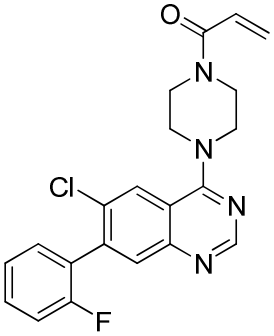
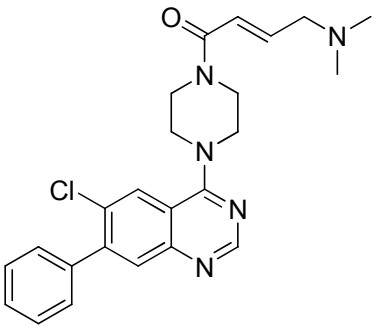
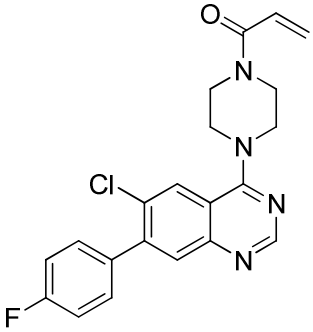
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
62		1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(2-hidroxietil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	457.35
63		(S)-1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	443.30
64		(R)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	A	456.30

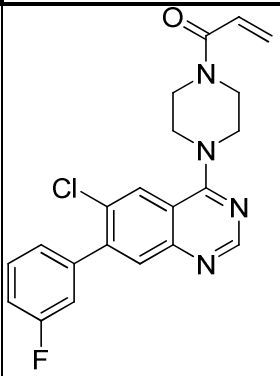
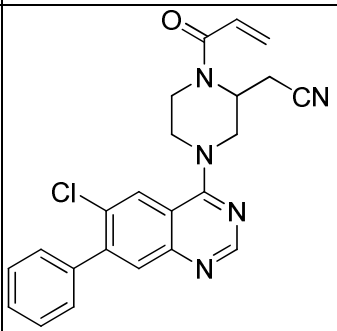
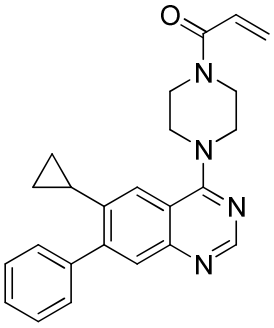
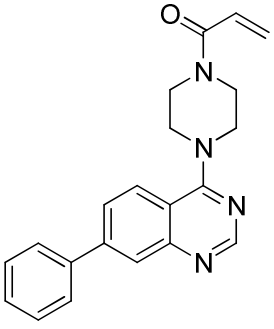
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
65		(R)-1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	443.35
66		(E)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)-1-(4-(dimetilamino) but-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo	A	495.40
67		1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	379.30

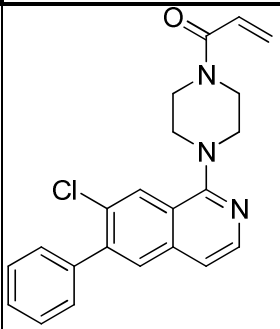
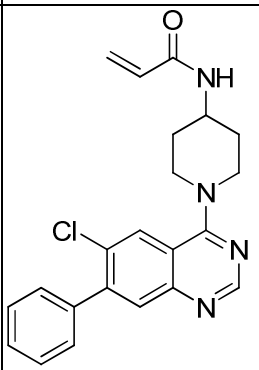
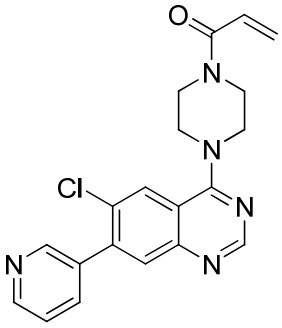
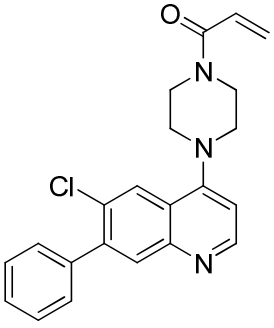
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
68		1-(4-(6-cloro-7-ciclopropilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	343.25
69		2-(1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida	A	470.35
70		2-(1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	A	452.35
71		1-(4-(6-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	379.30

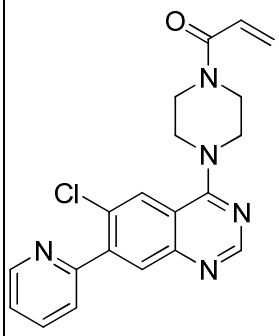
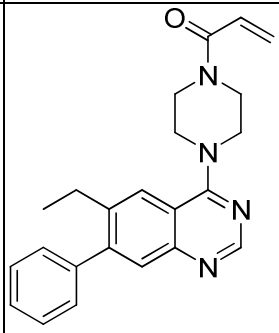
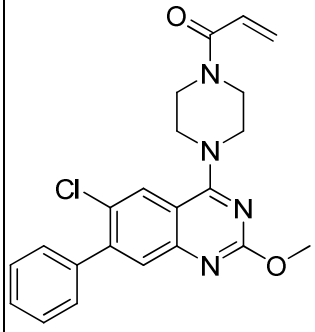
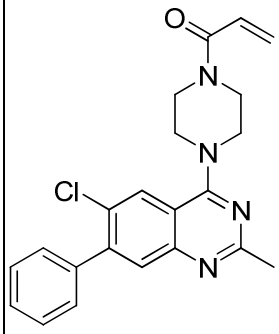
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
72		1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.25
73		1-(4-(6-cloro-7-(3-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.3
74		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	395.25
75		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	395.25

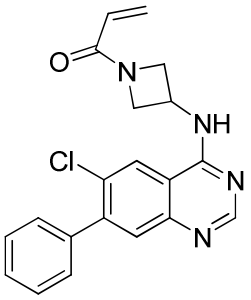
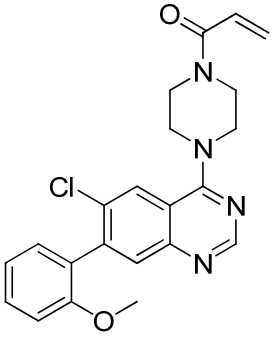
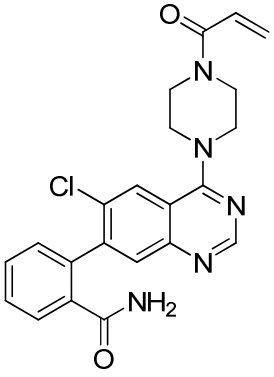
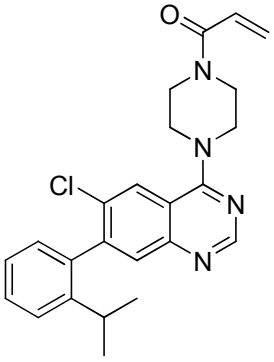
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
76		1-(4-(6-cloro-7-fenoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	L	395.25
77		1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	407.75
78		1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	413.25
79		1-(4-(6-cloro-7-(3-etilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	407.30

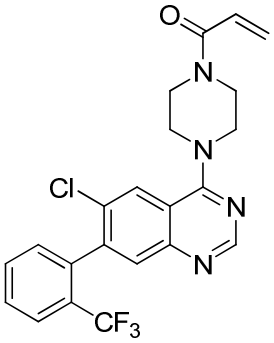
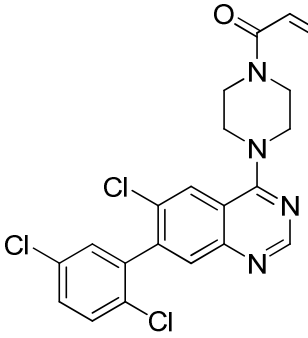
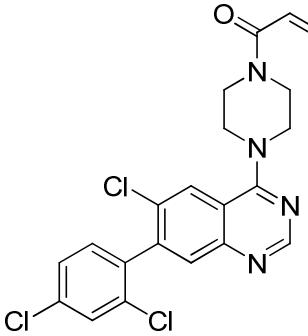
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
80		1-(4-(6-cloro-7-(piperidin-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	L	387.25
81		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	397.25
82		(E)-1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	A	436.40
83		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	397.25

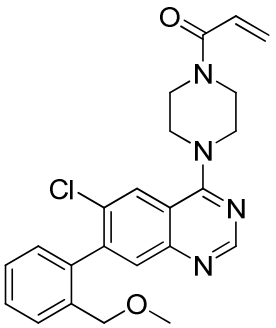
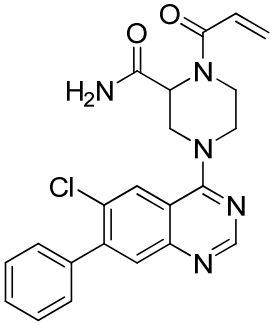
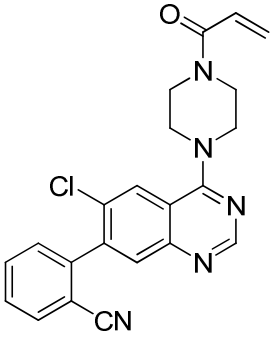
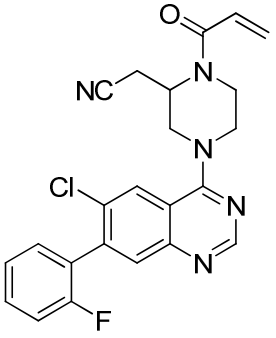
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
84		1-(4-(6-cloro-7-(3-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	397.25
85		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	A	418.30
86		1-(4-(6-ciclopropil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	385.75
87		1-(4-(7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	345.20

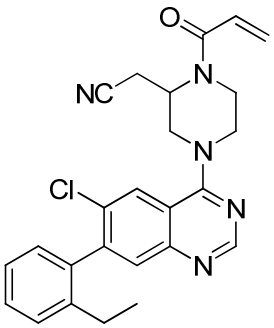
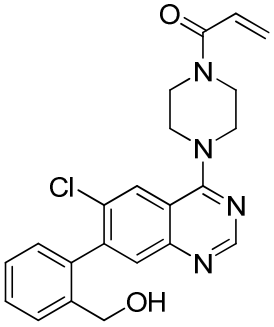
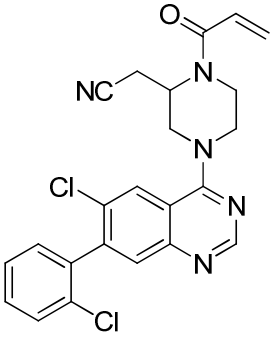
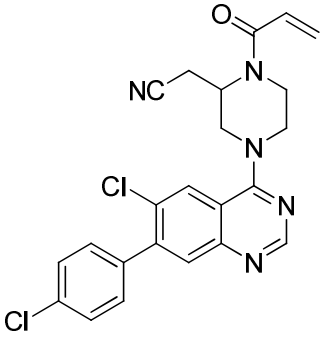
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
88		1-(4-(7-cloro-6-feniloisoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	378.20
89		N-(1-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acrilamida	B	393.25
90		1-(4-(6-cloro-7-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25
91		1-(4-(6-cloro-7-feniloquinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	E	378.20

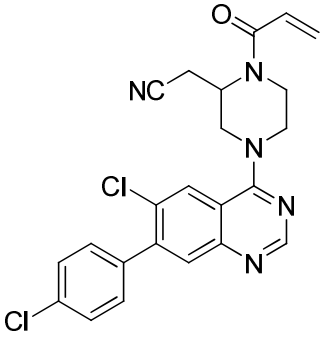
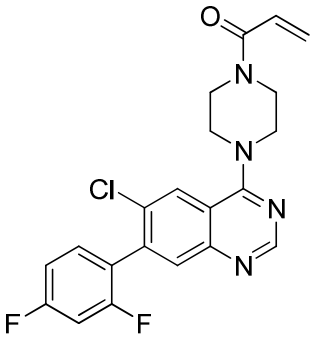
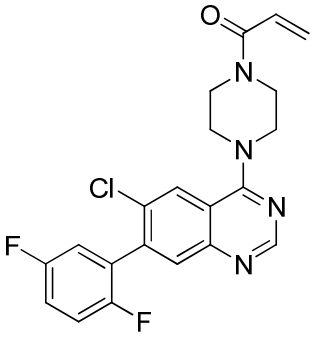
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
92		1-(4-(6-cloro-7-(piridin-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	380.25
93		1-(4-(6-etil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	373.75
94		1-(4-(6-cloro-2-metoxi-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	409.30
95		1-(4-(6-cloro-2-metil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	M	393.70

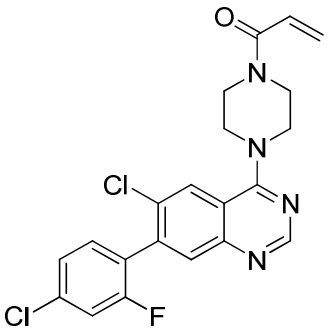
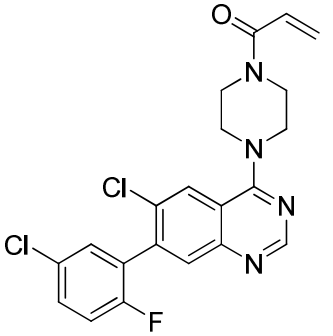
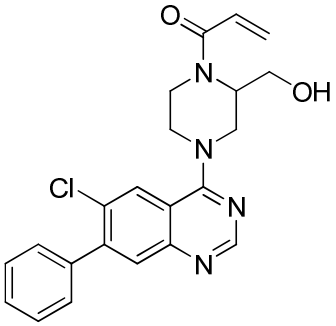
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
96		1-(3-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-ilamino)acetidin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	365.20
97		1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.7
98		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzamida	B	422.30
99		1-(4-(6-cloro-7-(2-isopropilofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	421.35

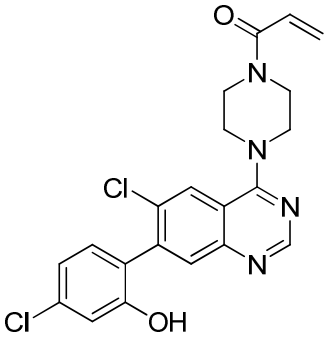
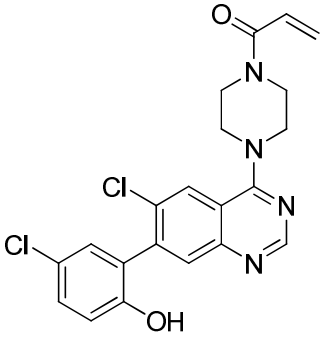
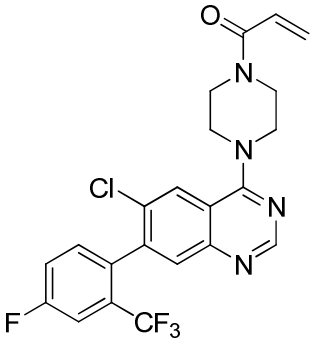
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
100		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.80
101		1-(4-(6-cloro-7-(2,5-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.25
102		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-diclorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	447.30

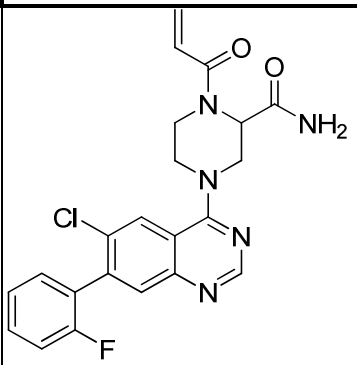
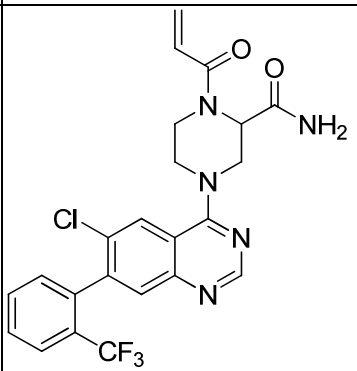
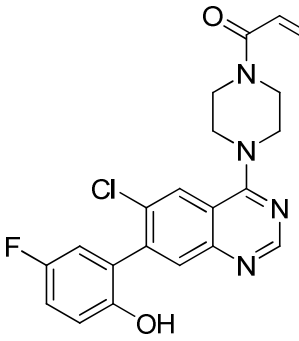
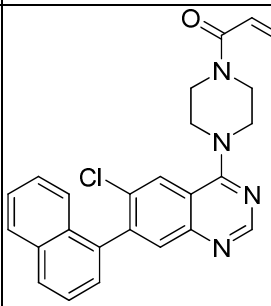
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
103		1-(4-(6-cloro-7-(2-(metoximetil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	423.35
104		1-acriloil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	B	422.35
105		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo	B	405.20
106		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	437.30

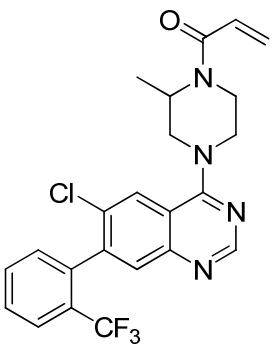
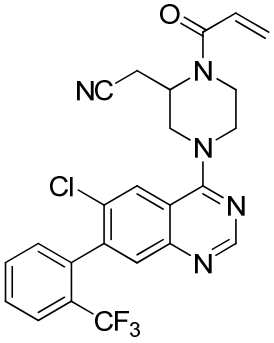
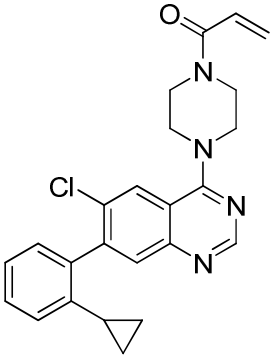
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
107		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-etilfenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	446.35
108		1-(4-(6-cloro-7-(2-(hidroximetil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.30
109		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	452.30
110		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	452.25

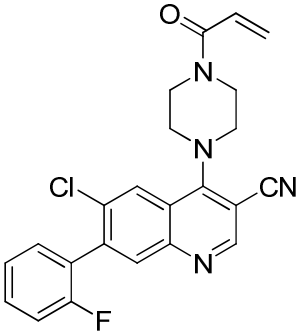
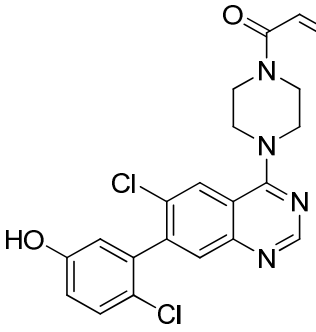
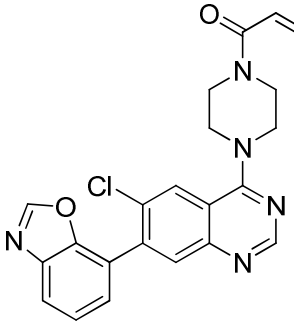
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
111		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	452.25
112		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	415.0
113		1-(4-(6-cloro-7-(2,5-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	415.10

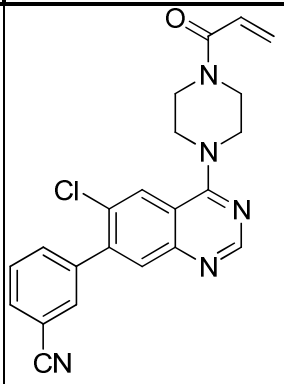
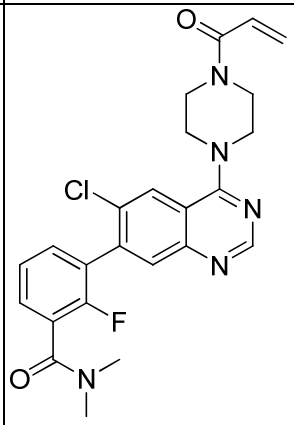
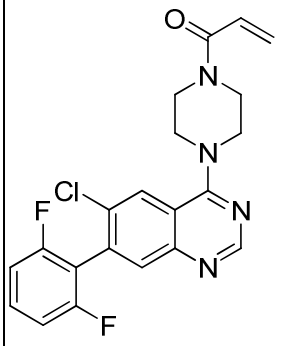
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
114		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.05
115		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.05
116		1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.25

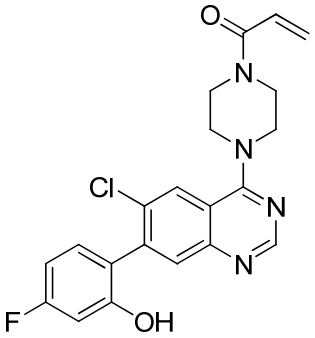
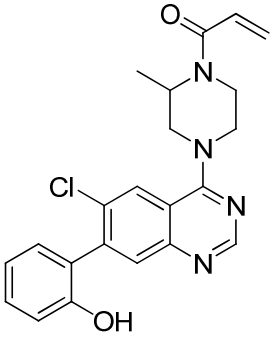
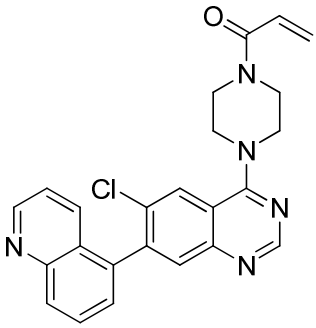
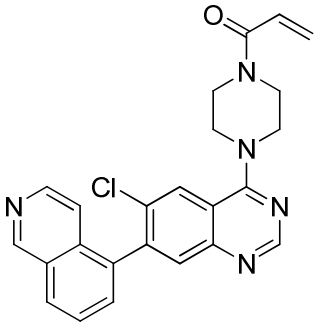
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
117		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.35
118		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.30
119		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	465.35

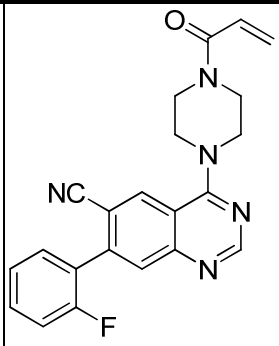
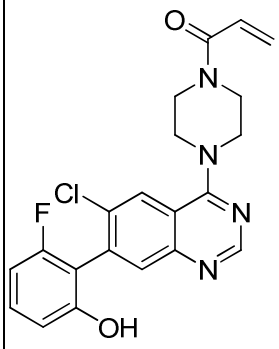
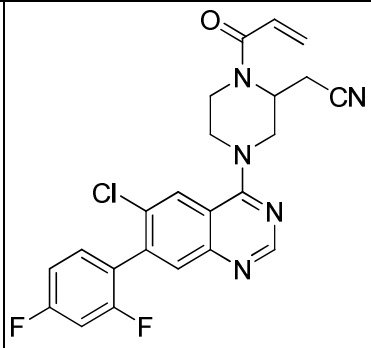
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
120		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	B	440.30
121		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	B	490.40
122		1-(4-(6-cloro-7-(5-fluoro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.30
123		1-(4-(6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	429.35

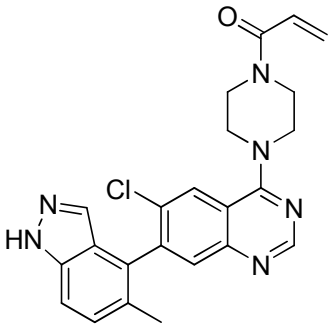
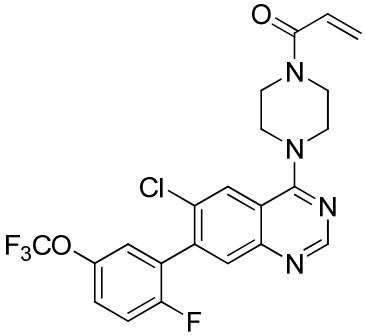
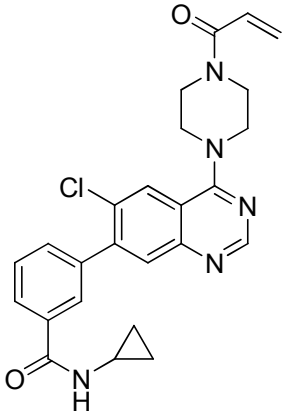
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
124		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	461.35
125		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	486.40
126		1-(4-(6-cloro-7-(2-ciclopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.20

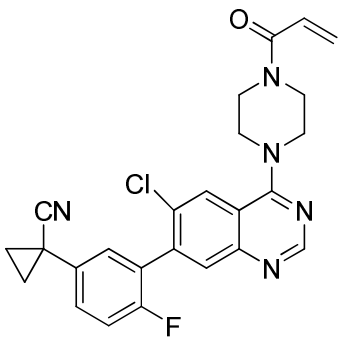
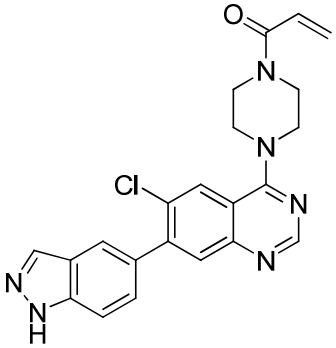
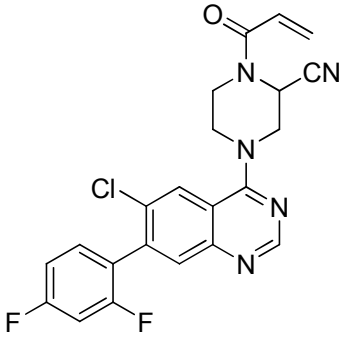
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
127		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	G	421.30
128		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	430.10
129		1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	420.10

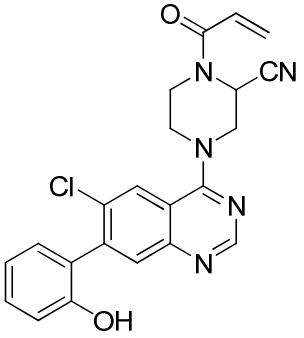
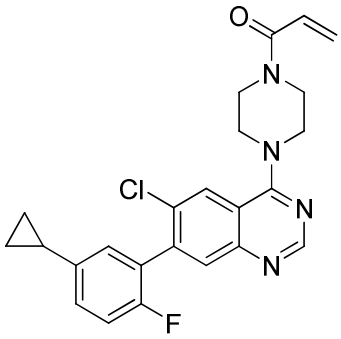
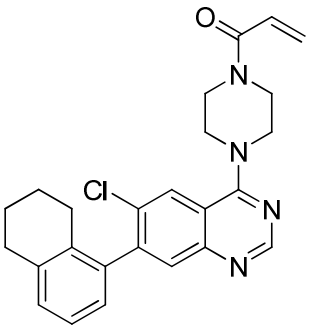
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
130		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo	B	404.10
131		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida	B	468.10
132		1-(4-(6-cloro-7-(2,6-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	415.3

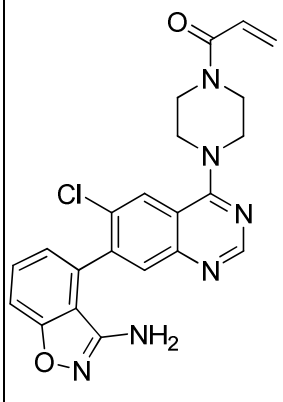
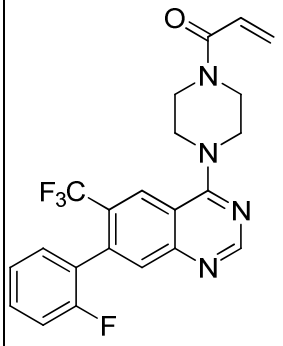
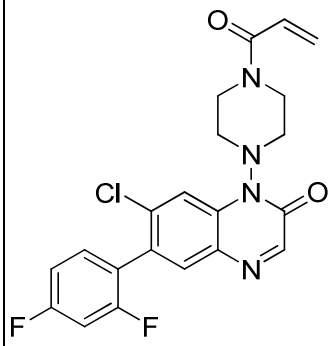
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
133		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.30
134		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	409.30
135		1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	430.30
136		1-(4-(6-cloro-7-(isoquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	430.35

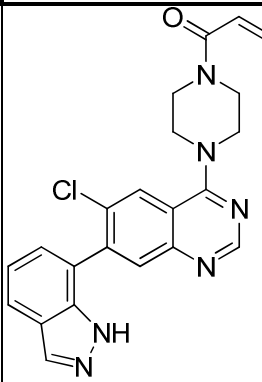
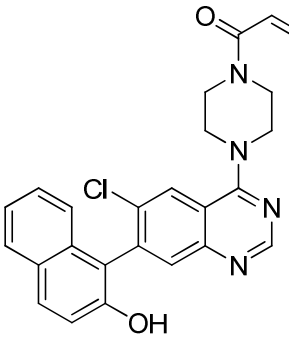
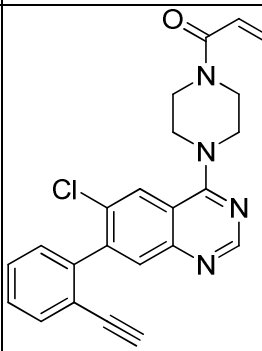
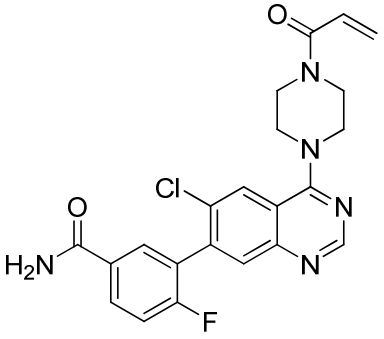
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
137		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil) quinazolina-6-carbonitrilo	B	388.30
138		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.25
139		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	B	454.30

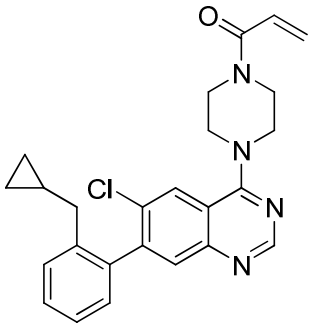
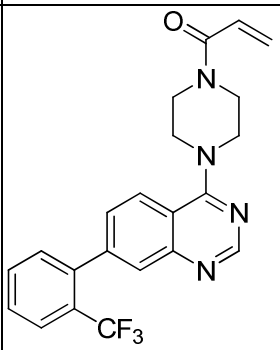
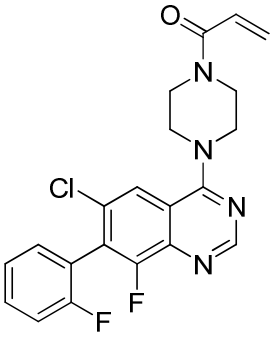
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
140		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	433.15
141		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	481.10
142		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-N-ciclopropil-benzamida	B	462.20

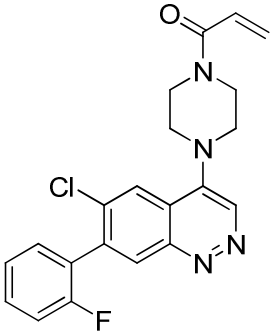
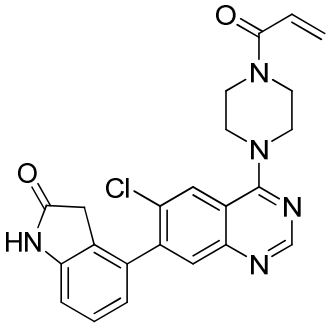
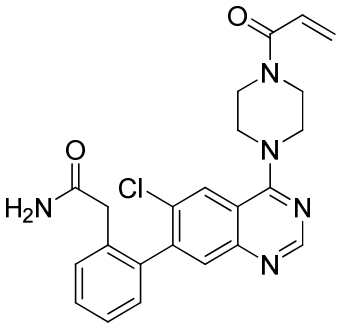
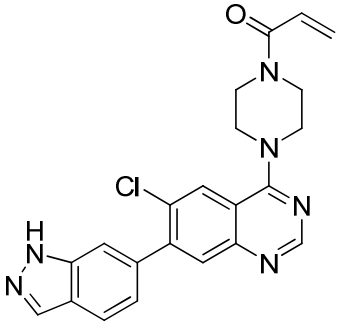
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
143		1-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil) ciclopropan-carbonitrilo	B	462.10
144		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.25
145		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	B	440.30

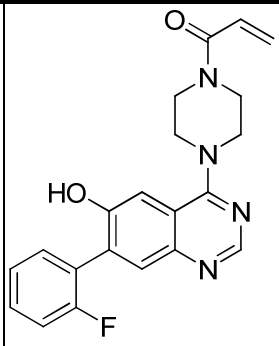
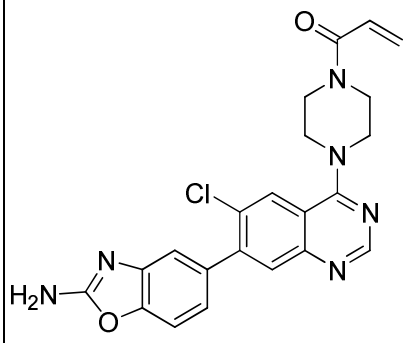
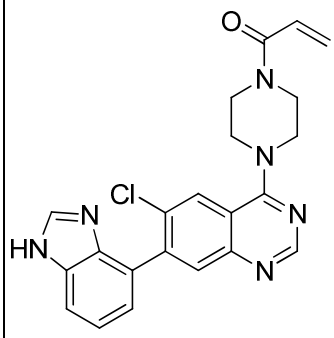
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
146		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	B	420.25
147		1-(4-(6-cloro-7-(5-ciclopropil-2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	437.10
148		1-(4-(6-cloro-7-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.20

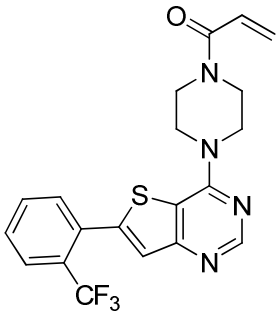
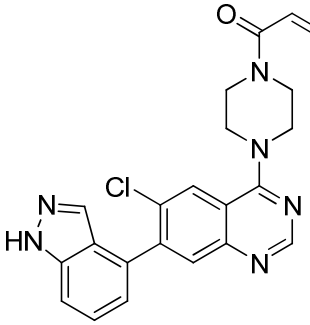
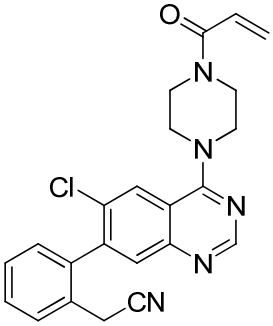
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
149		1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	435.30
150		1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	431.30
151		1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-7-cloro-6-(2,4-difluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona	S	430.30

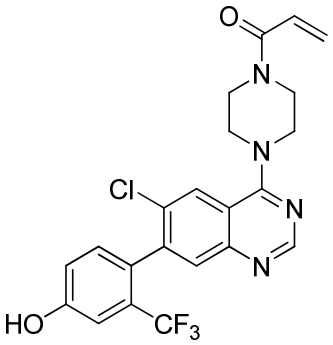
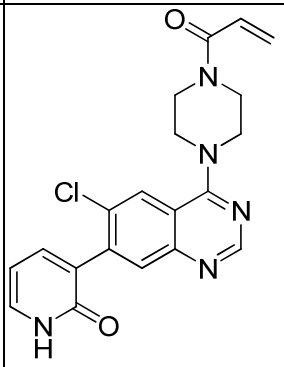
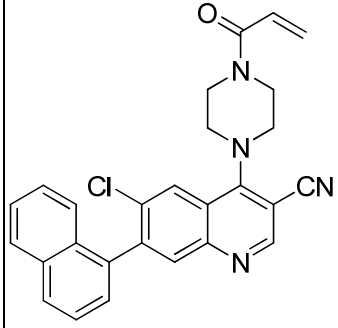
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
152		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.30
153		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	445.10
154		1-(4-(6-cloro-7-(2-etinilofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	403.25
155		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida	B	440.25

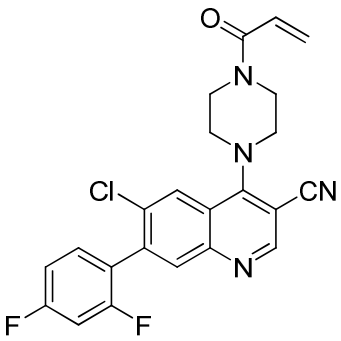
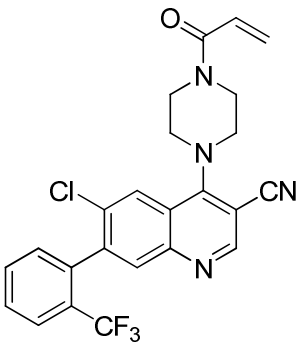
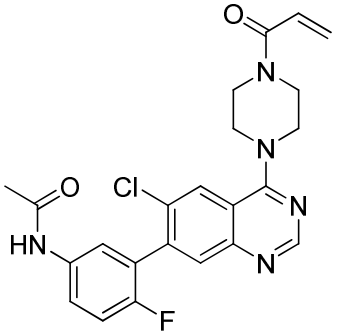
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
156		1-(4-(6-cloro-7-(2-(ciclopropil-metil)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.35
157		1-(4-(7-(2-(trifluorometil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	413.10
158		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	415.25

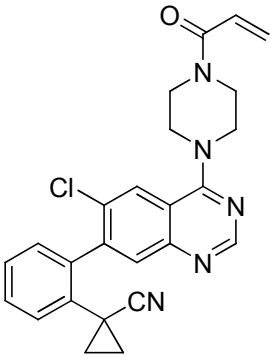
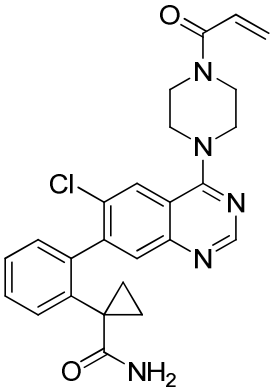
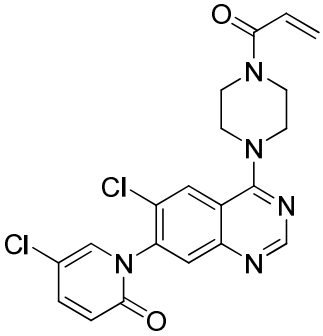
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
159		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	397.25
160		4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)indolin-2-ona	B	434.25
161		2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil) acetamida	B	436.1
162		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-6-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.3

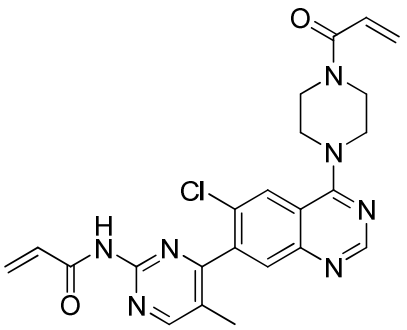
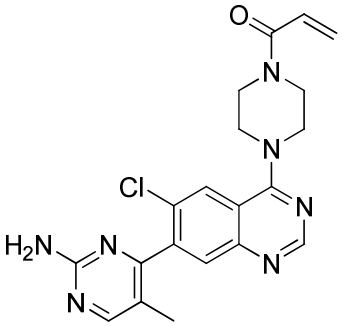
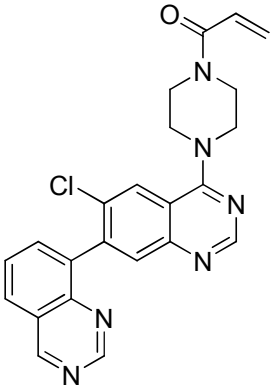
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
163		1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	379.25
164		1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	435.25
165		1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.30

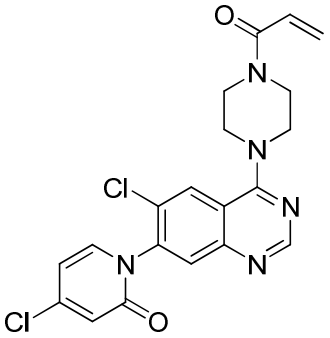
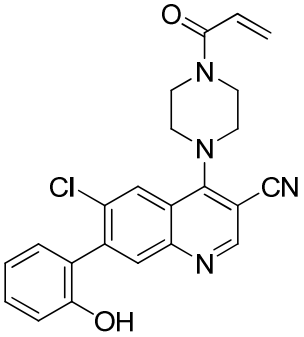
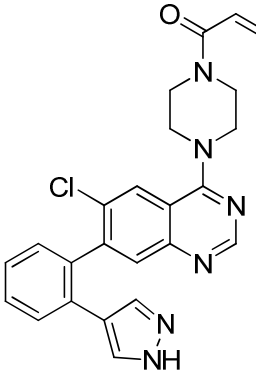
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
166		1-(4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	H	419.10
167		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	419.30
168		2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil) acetonitrilo	B	418.1

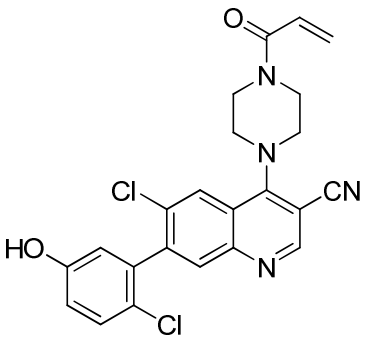
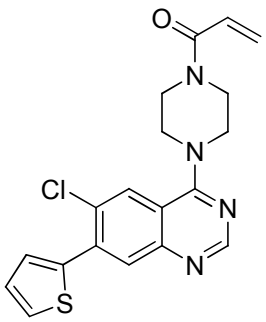
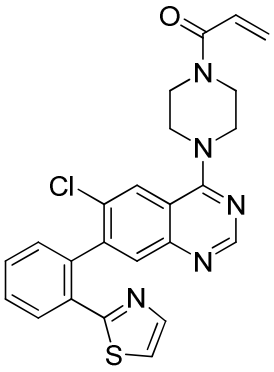
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
169		1-(4-(6-cloro-7-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	463.30
170		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)piridin-2(1H)-ona	B	396.25
171		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	453.30

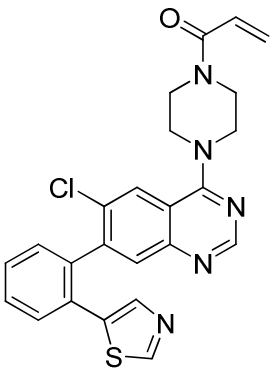
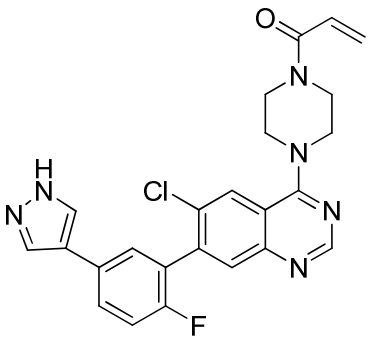
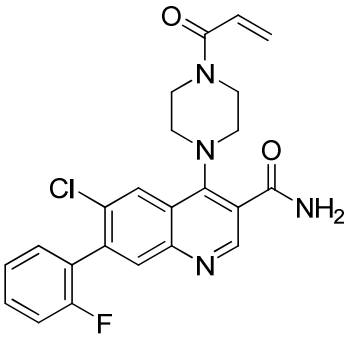
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
172		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	439.25
173		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinolin-3-carbonitrilo	P	471.35
174		N-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil) acetamida	B	454.10

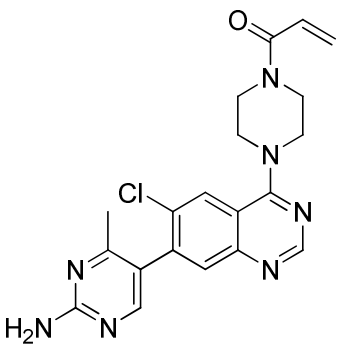
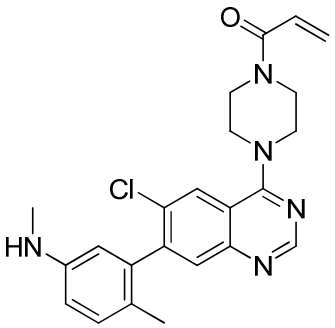
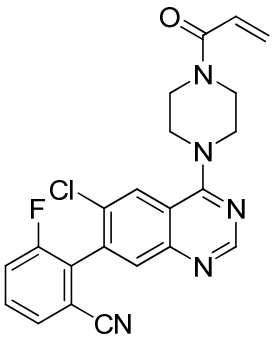
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
175		1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropancarbonitrilo	B	444.1
176		1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropan-carboxamida	B	462.2
177		1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona	T	430.20

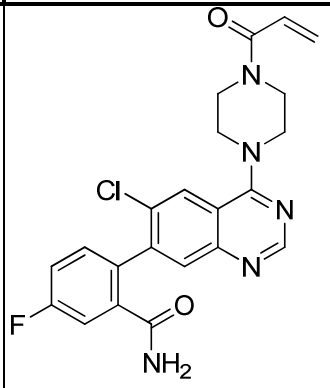
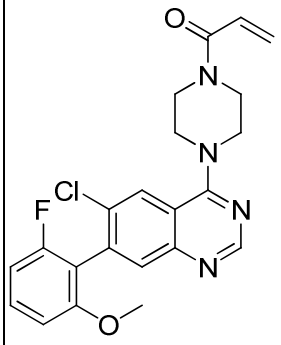
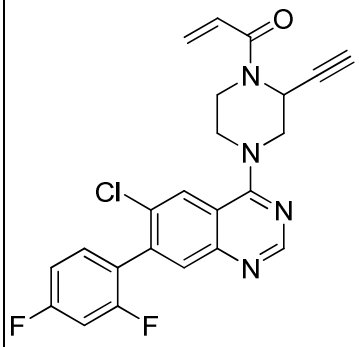
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
178		N-(4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-metilopirimidin-2-il)acrilamida	B	464.10
179		1-(4-(7-(2-amino-5-metilopirimidin-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	410.10
180		1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.10

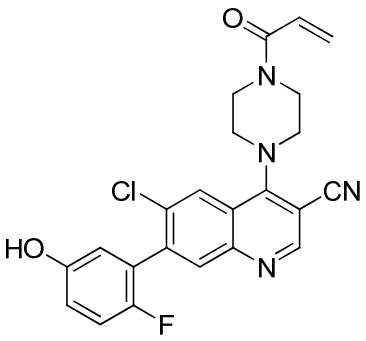
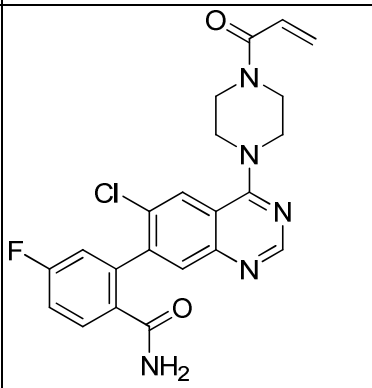
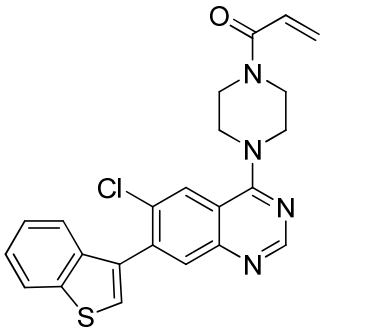
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
181		1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-cloropiridin-2(1H)-ona	T	430.10
182		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	419.15
183		1-(4-(7-(2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	445.20

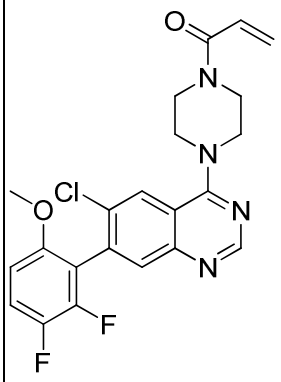
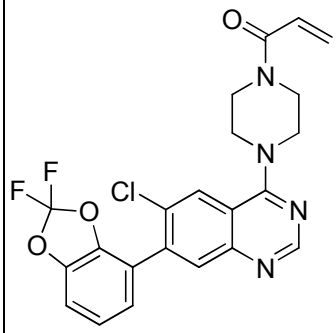
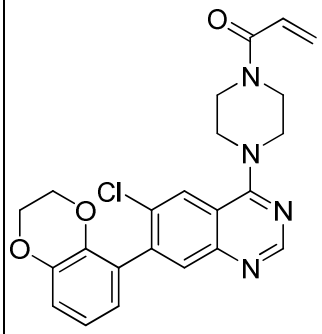
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
184		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	453.15
185		1-(4-(6-cloro-7-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	385.10
186		1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	462.25

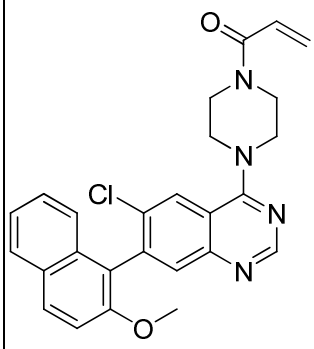
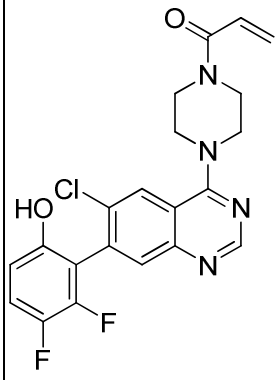
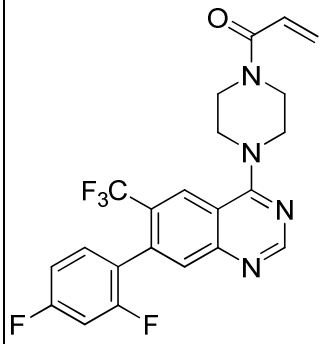
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
187		1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-5-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	462.25
188		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	463.20
189		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinolin-3-carboxamida	P	439.60

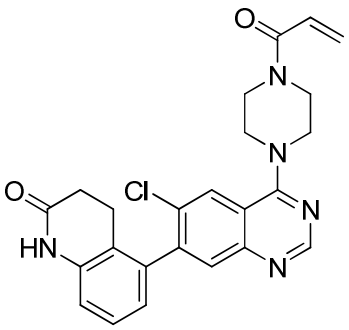
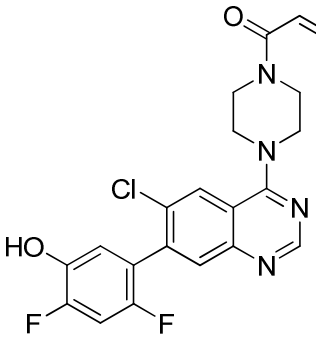
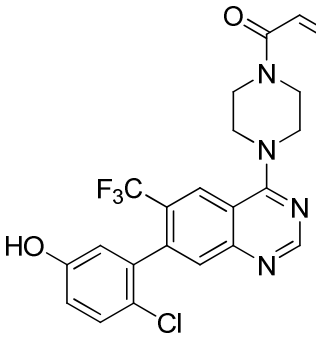
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
190		1-(4-(7-(2-amino-4-metilopirimidin-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	410.10
191		1-(4-(6-cloro-7-(2-metil-5-(metilamino) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	422.20
192		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzo-nitrilo	B	422.10

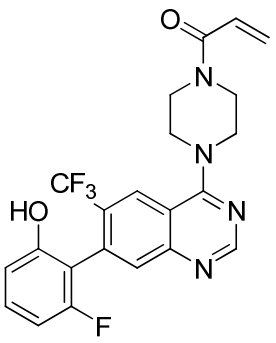
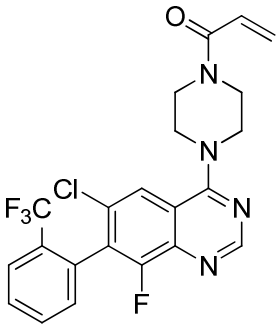
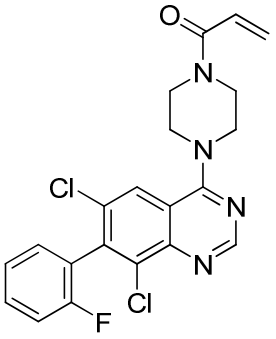
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
193		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-fluorobenzamida	B	440.20
194		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	427.15
195		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	439.15

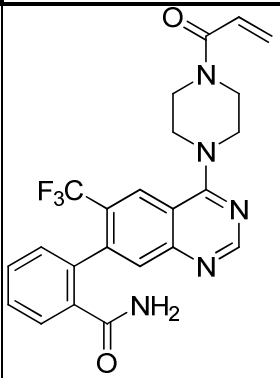
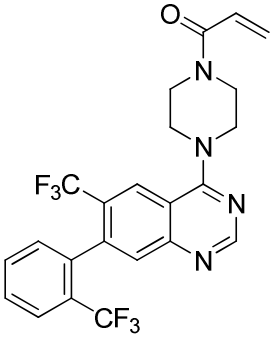
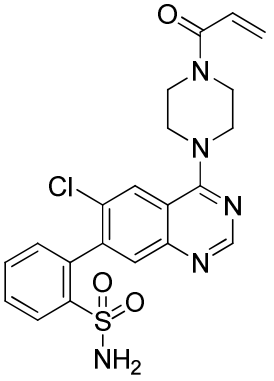
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
196		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-5-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	437.15
197		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida	B	440.20
198		1-(4-(7-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	435.15

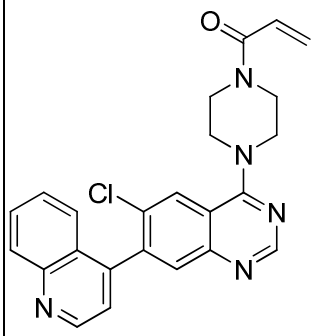
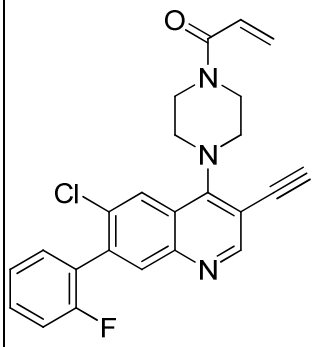
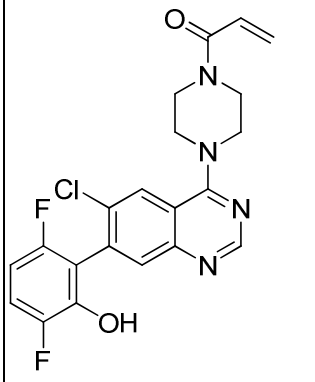
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
199		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-metoxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	445.1
200		1-(4-(6-cloro-7-(2,2-difluorobenzo[d] [1,3]dioxol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	459.10
201		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	437.1

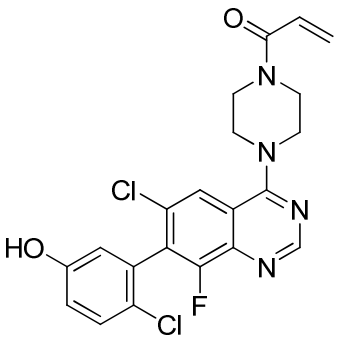
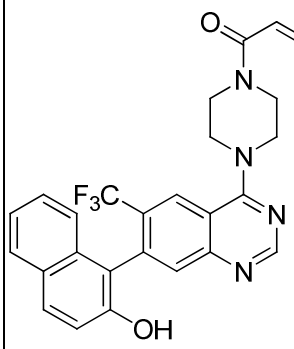
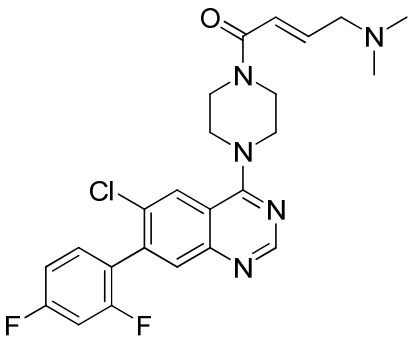
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
202		1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	459.15
203		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	431.10
204		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	449.15

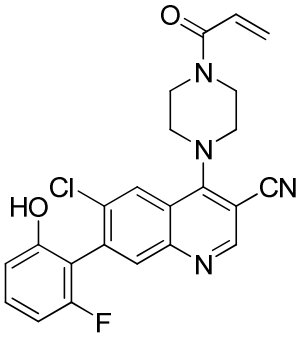
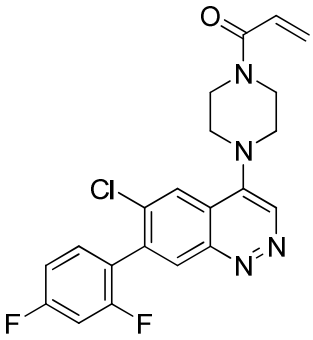
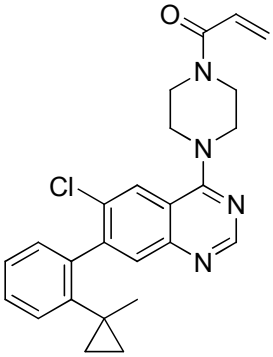
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
205		5-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	448.15
206		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	431.10
207		1-(4-(7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	463.15

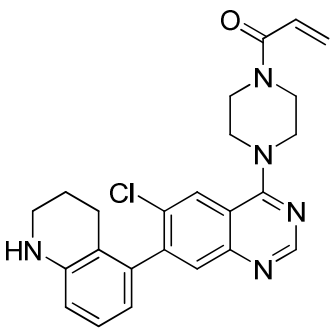
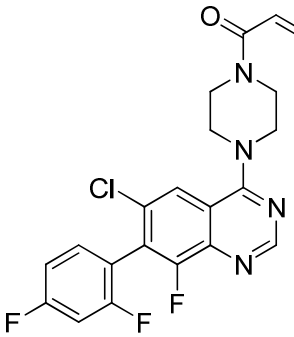
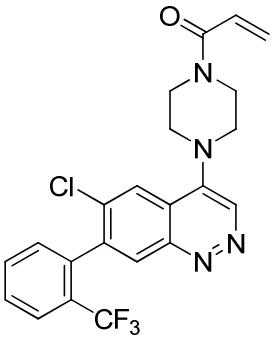
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
208		1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	447.20
209		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	465.15
210		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	431.10

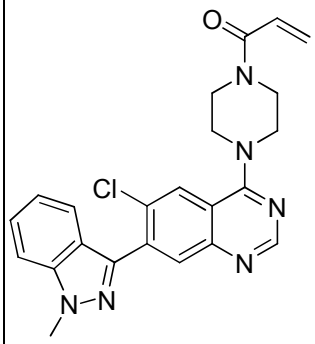
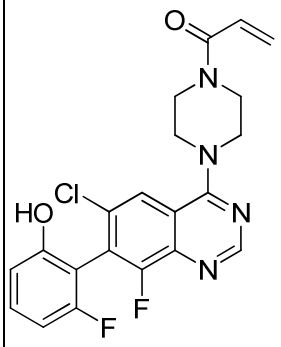
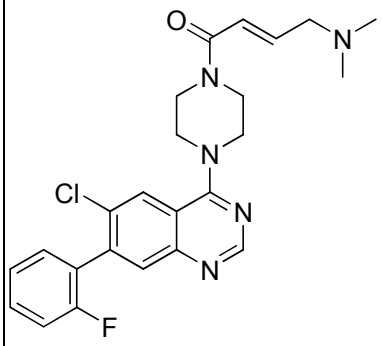
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
211		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-7-il)benzamida	R	456.15
212		1-(4-(6-(trifluorometil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	481.20
213		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)bencen-sulfonamida	B	458.10

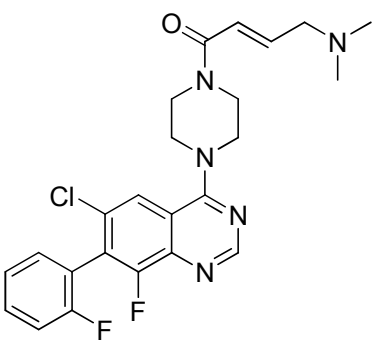
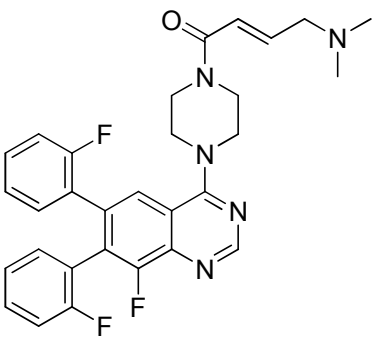
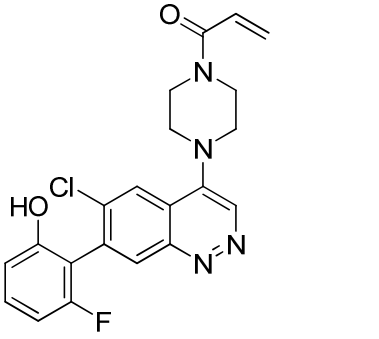
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
214		1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	430.10
215		1-(4-(6-cloro-3-etinilo-7-(2-fluorofenil) quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	G	430.10
216		1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	431.15

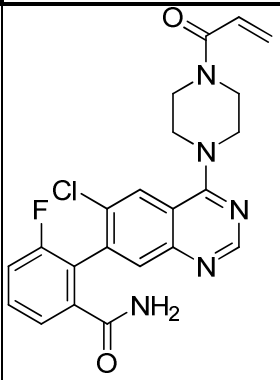
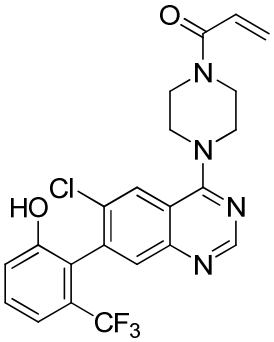
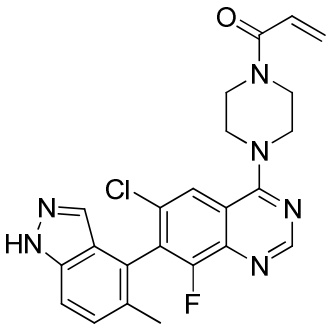
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
217		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	447.05
218		1-(4-(7-(2-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	479.20
219		(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	O	472.10

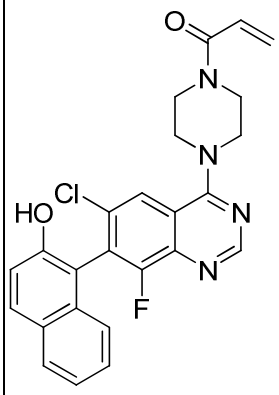
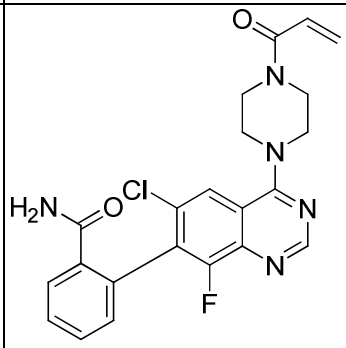
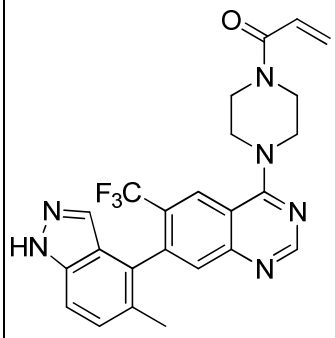
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
220		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	437.15
221		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	415.10
222		1-(4-(6-cloro-7-(2-(1-metilciclopropil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.20

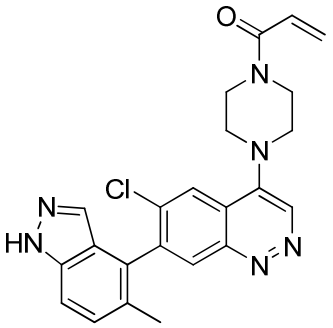
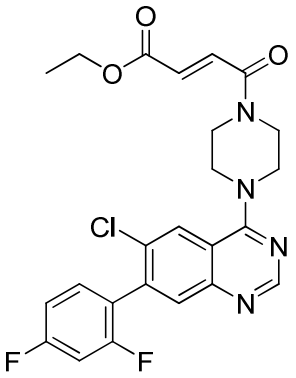
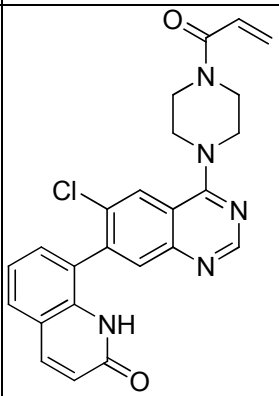
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
223		1-(4-(6-cloro-7-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	434.15
224		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	433.10
225		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	447.05

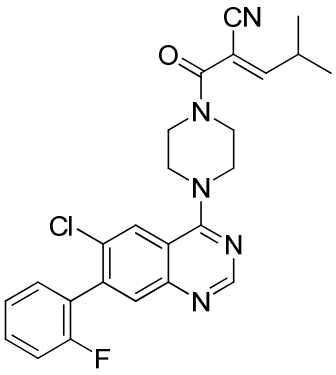
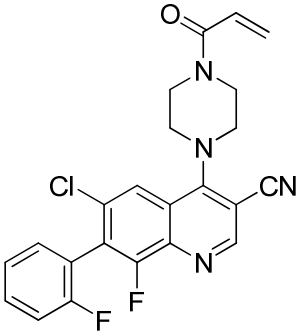
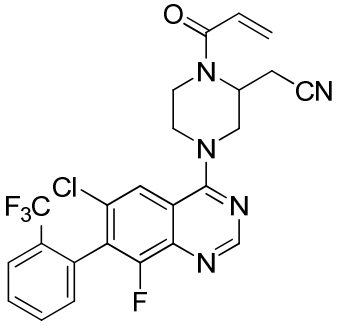
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
226		1-(4-(6-cloro-7-(1-metil-1H-indazol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	433.05
227		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	431.05
228		(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	B	454.15

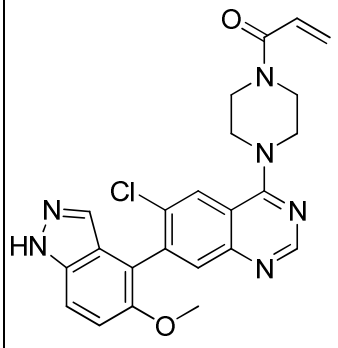
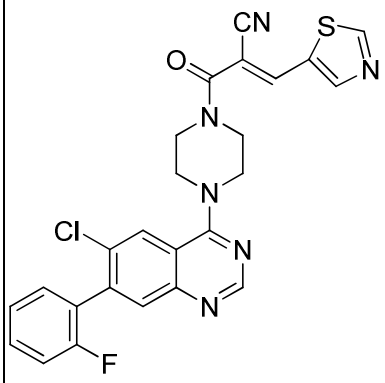
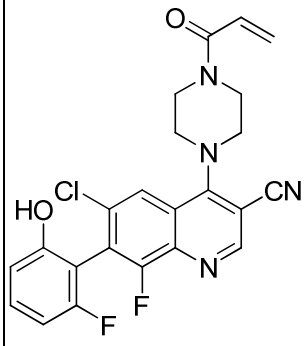
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
229		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	O	472.15
230		(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(8-fluoro-6,7-bis(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	532.25
231		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	413.10

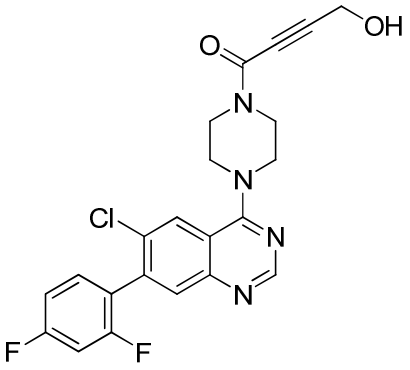
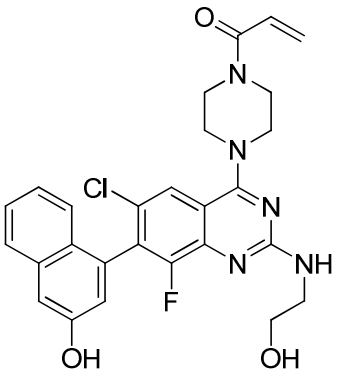
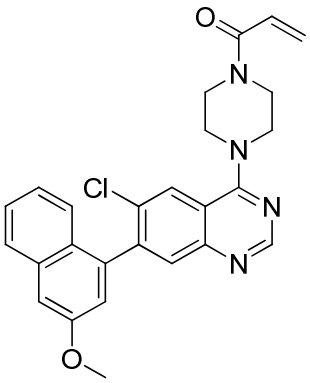
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
232		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzamida	Q	440.10
233		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	463.10
234		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	451.1

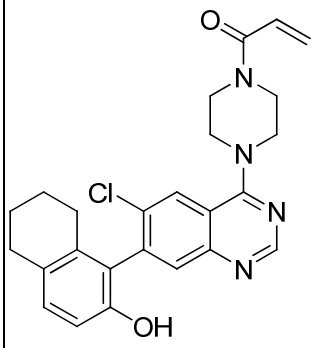
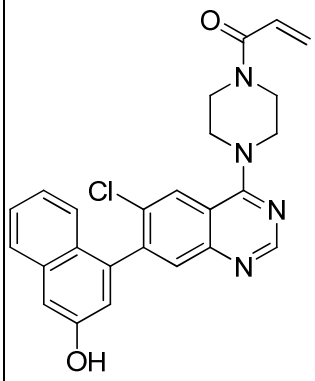
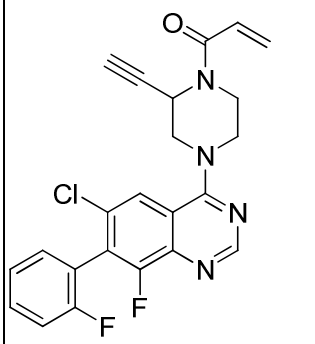
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
235		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	463.10
236		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)benzamida	O	440.10
237		1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	467.20

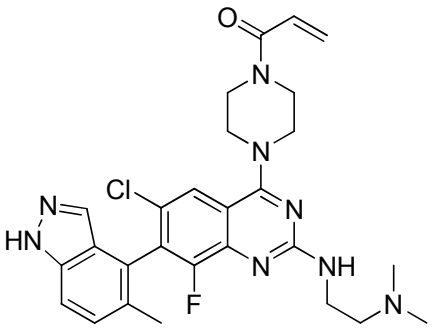
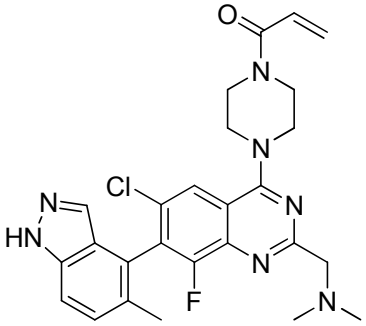
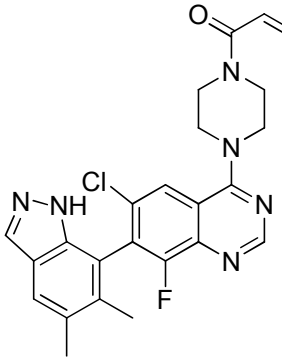
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
238		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	433.10
239		(E)-etil 4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato	O	487.10
240		8-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)quinolin-2(1H)-ona	U	446.10

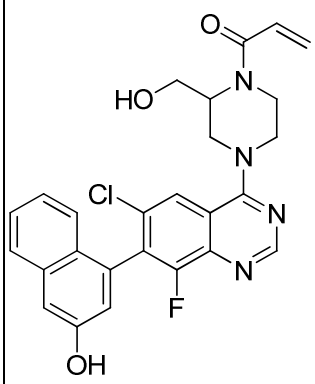
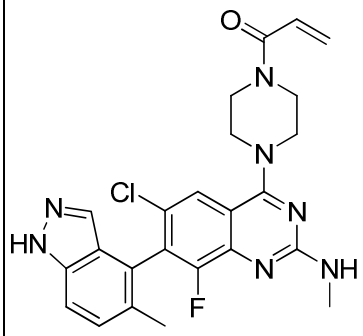
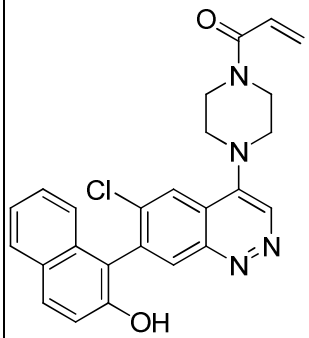
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
241		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilopent-2-enenitrilo	B	464.10
242		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinolin-3-carbonitrilo	P	439.10
243		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	O	504.10

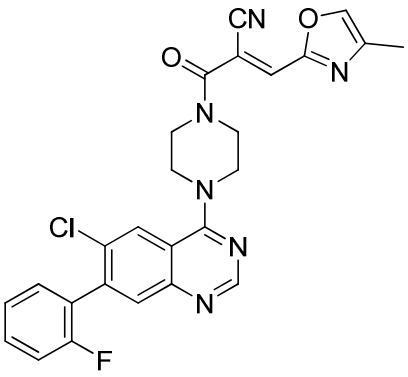
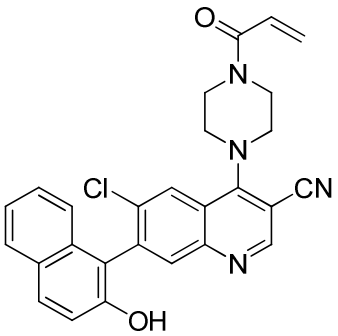
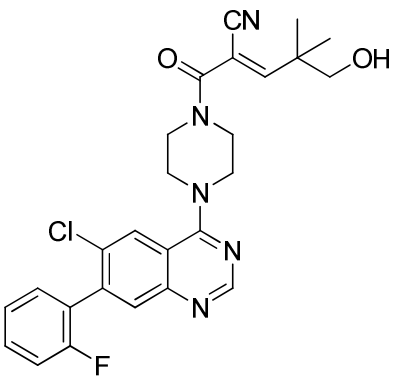
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
244		1-(4-(6-cloro-7-(5-metoxi-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	449.10
245		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo	B	505.10
246		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo	P	455.15

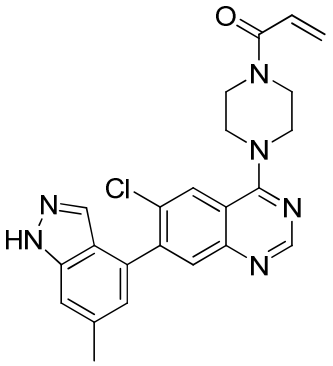
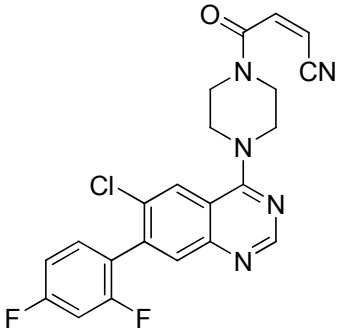
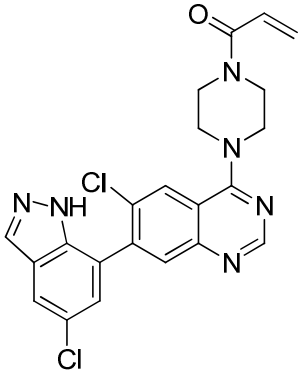
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
247		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona	B	443.1
248		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	522.30
249		1-(4-(6-cloro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	459.1

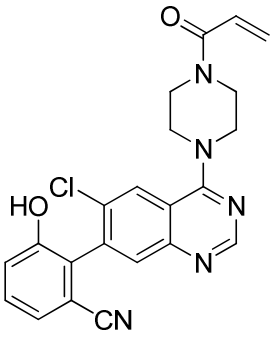
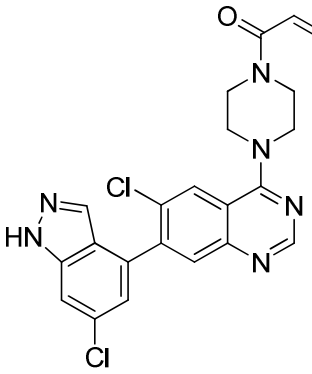
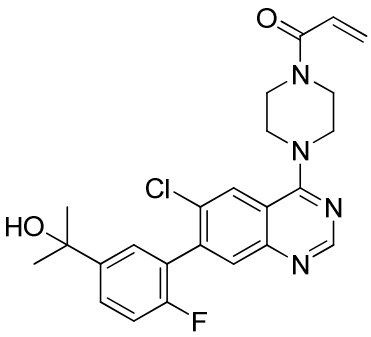
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
250		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	449.10
251		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	P	445.10
252		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	439.10

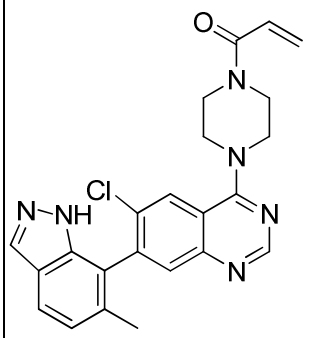
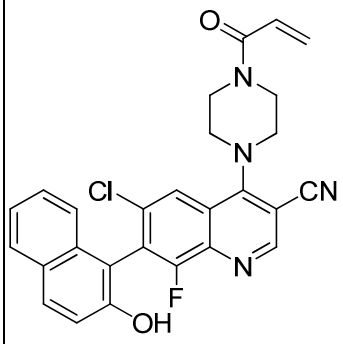
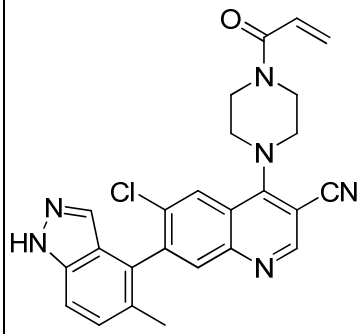
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
253		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	537.4
254		1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AD	508.3
255		1-(4-(6-cloro-7-(5,6-dimetilo-1H-indazol-7-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	465.1

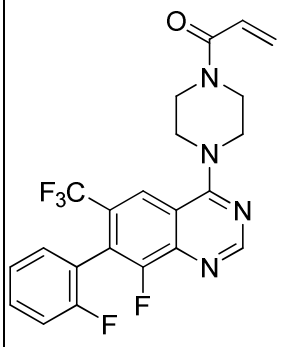
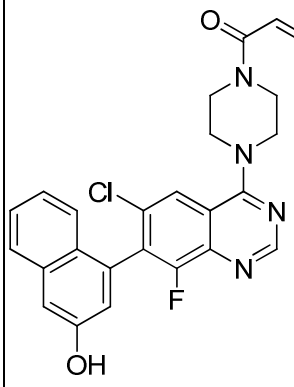
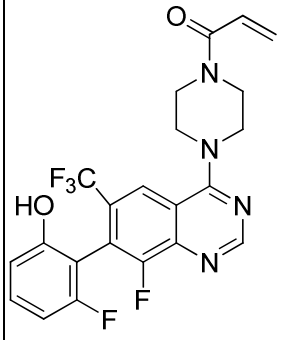
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
256		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	493.3
257		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	480.2
258		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	445.1

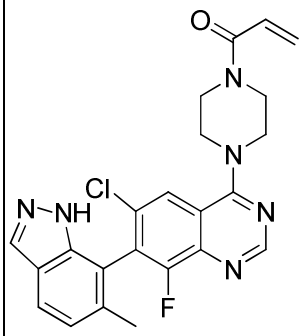
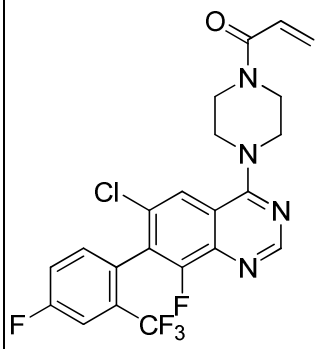
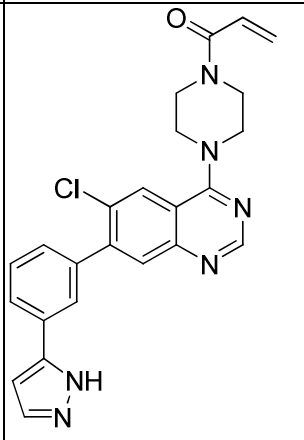
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
259		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(4-metilooxazol-2-il)acrilonitrilo	B	503.2
260		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	469.1
261		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-5-hidroxi-4,4-dimetilopent-2-enenitrilo	B	494.4

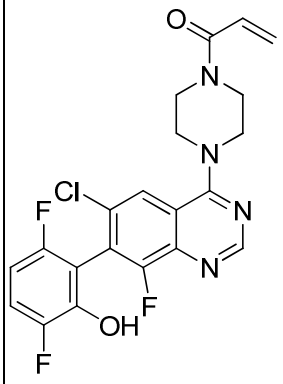
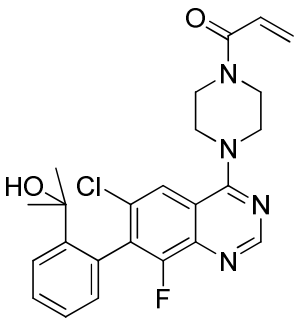
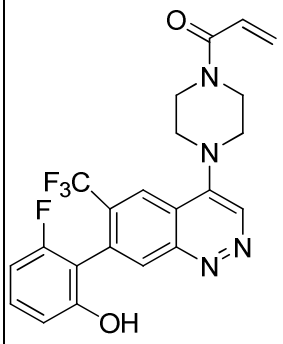
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
262		1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	494.3
263		(Z)-4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enenitrilo	B	440.1
264		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	454.1

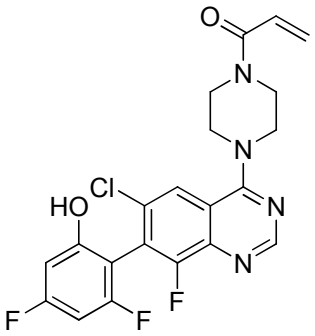
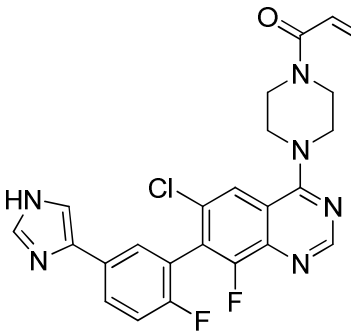
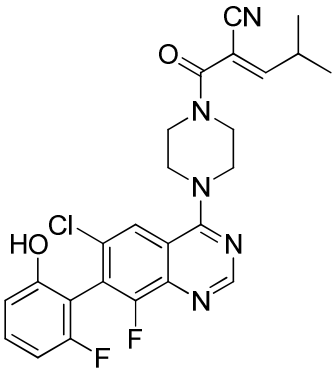
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
265		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-hidroxibenzo-nitrilo	AF	420.1
266		1-(4-(6-cloro-7-(6-cloro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	453.1
267		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	455.1

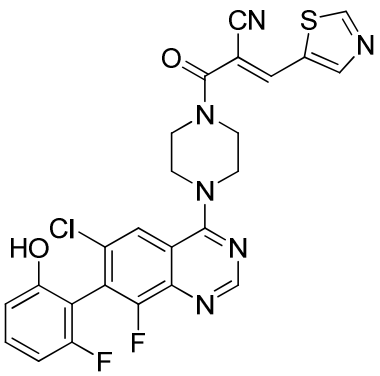
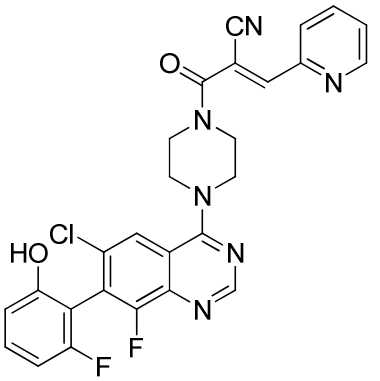
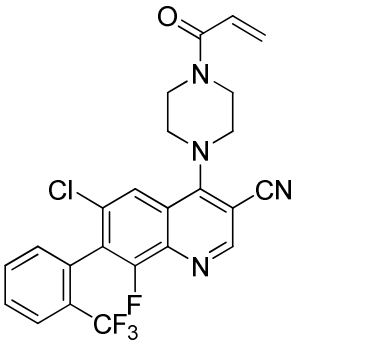
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
268		1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AF	433.2
269		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	487.1
270		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	457.1

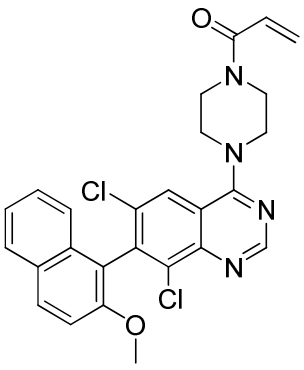
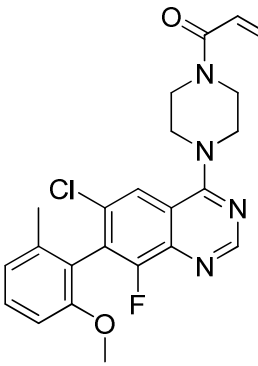
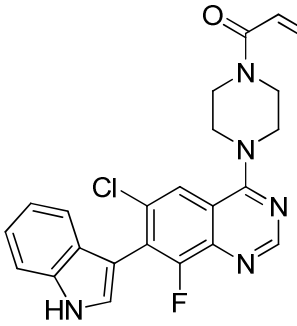
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
271		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	W	449.2
272		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	463.2
273		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	W	465.2

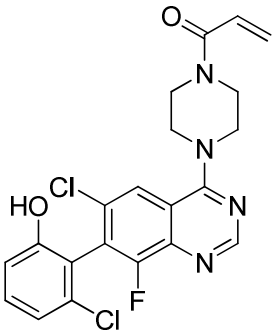
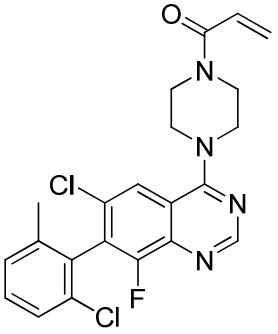
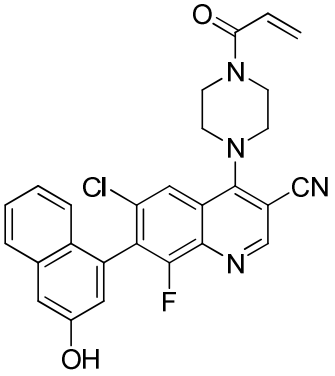
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
274		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	451.2
275		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	483.2
276		1-(4-(7-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	445.2

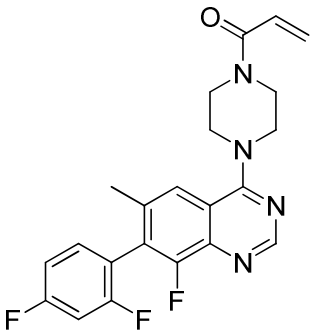
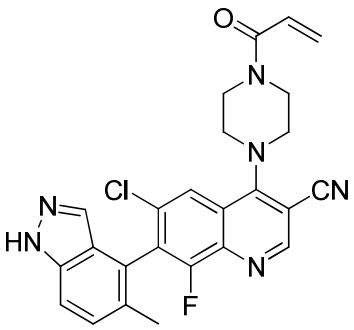
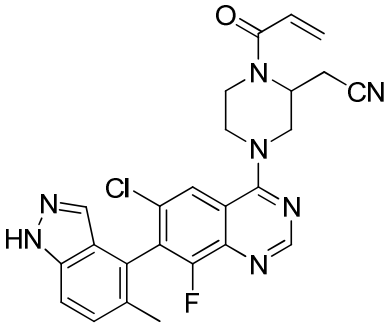
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
277		1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	449.1
278		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(2-hidroxipropan-2-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	455.2
279		1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	447.2

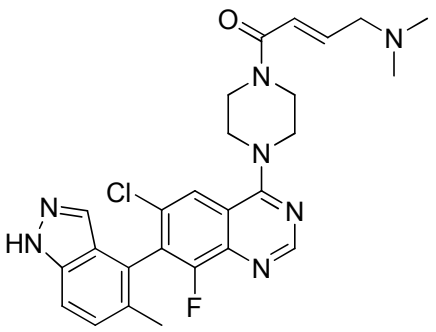
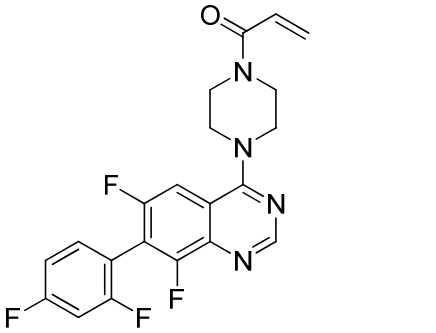
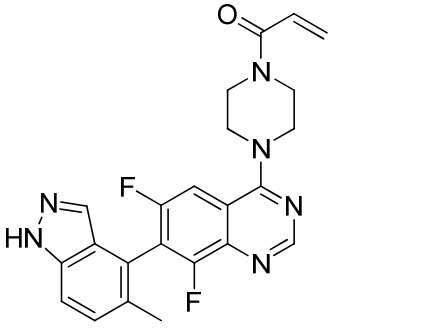
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
280		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	449.1
281		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	481.2
282		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilopent-2-enenitrilo	O	498.2

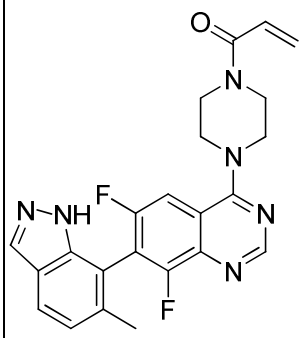
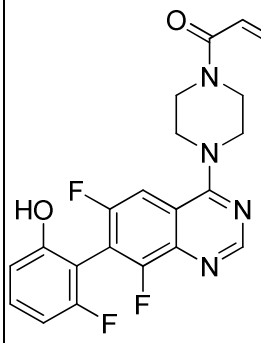
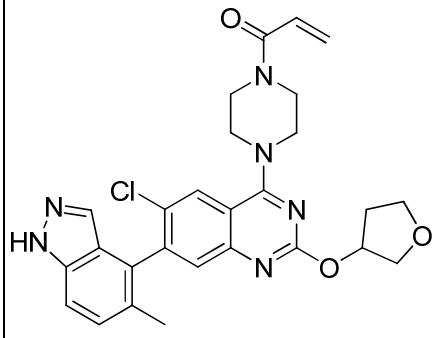
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
283		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo	O	539.2
284		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(piridin-2-il)acrilonitrilo	O	533.2
285		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil) fenil)quinolin-3-carbonitrilo	P	489.2

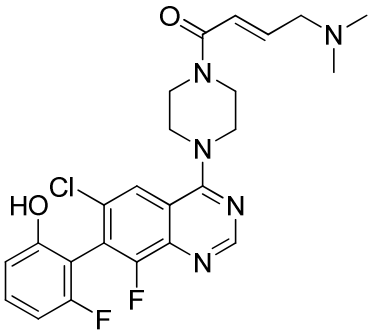
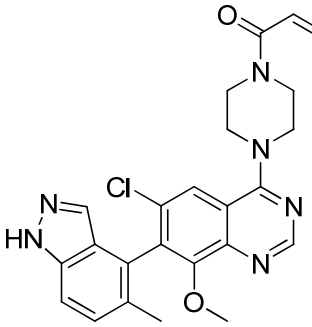
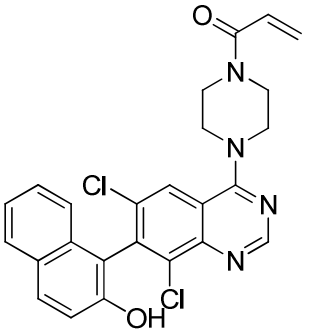
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
286		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	494.1
287		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-metoxi-6-metilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	441.2
288		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(1H-indol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	436.1

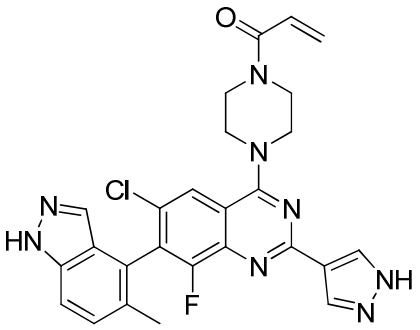
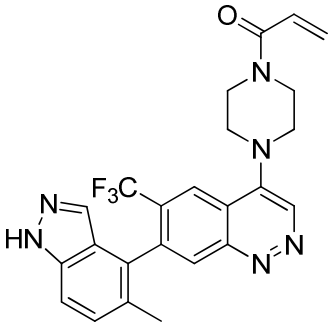
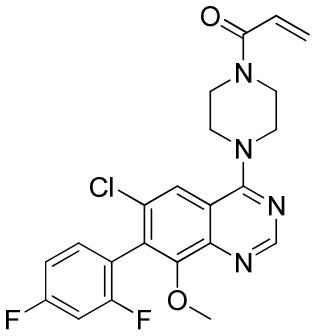
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
289		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	448.0
290		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	427.1
291		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	487.1

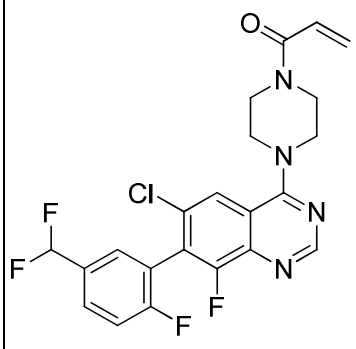
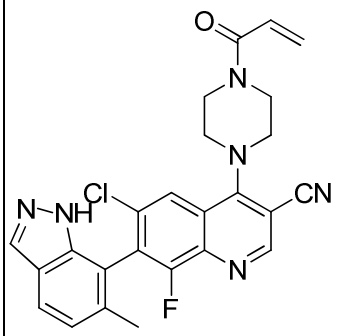
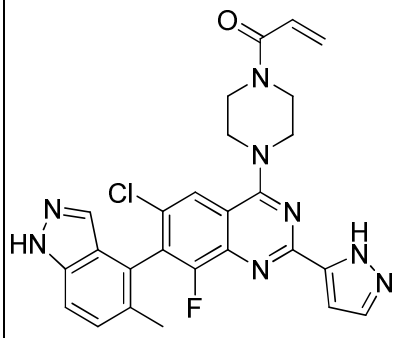
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
292		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AJ	413.2
293		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	475.2
294		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	O	490.2

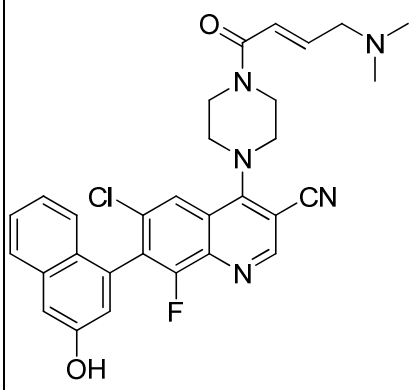
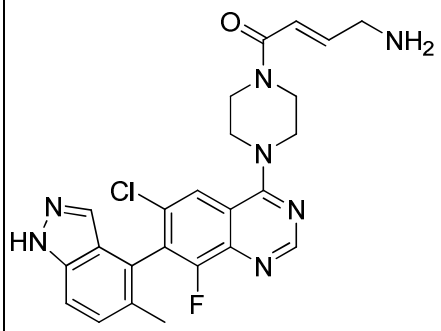
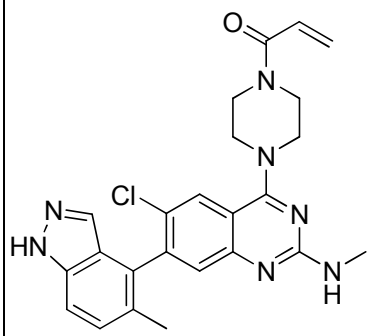
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
295		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino) but-2-en-1-ona	O	508.2
296		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	417.22
297		1-(4-(6,8-difluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	435.3

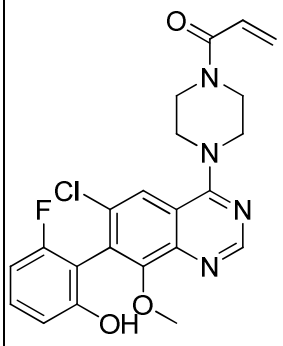
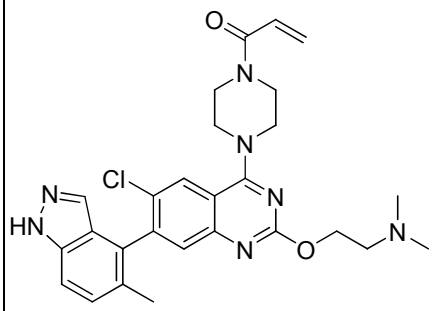
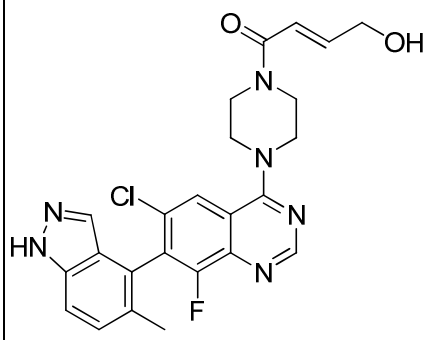
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
298		1-(4-(6,8-difluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	435.3
299		1-(4-(6,8-difluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Y	415.3
300		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	519.3

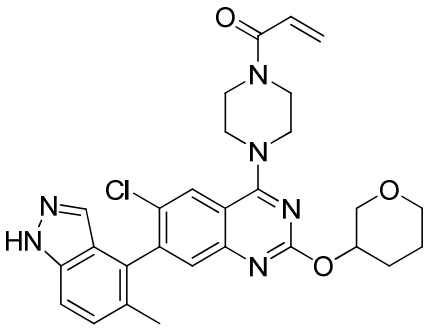
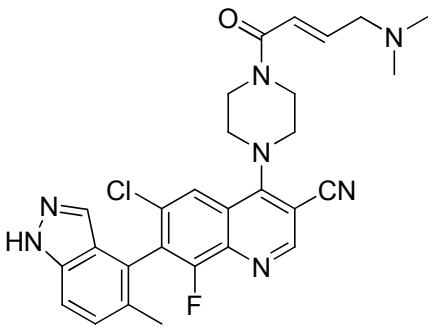
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
301		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	O	488.2
302		1-(4-(6-cloro-8-metoxi-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	463.3
303		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	479.1

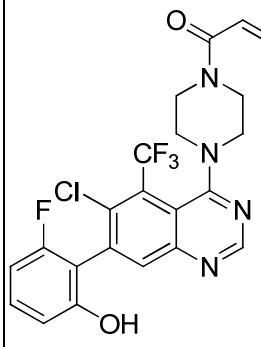
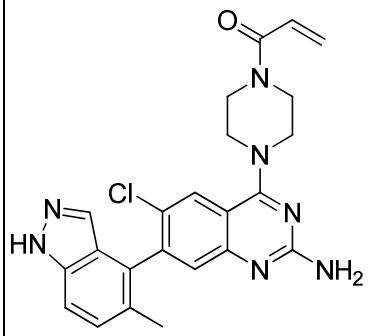
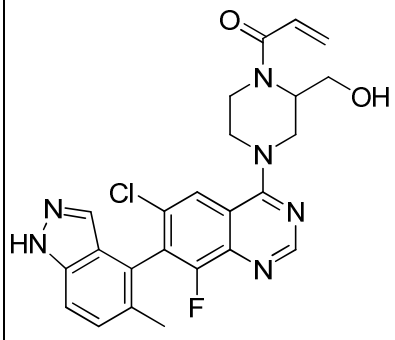
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
304		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AG	517.0
305		1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	467.2
306		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	445.2

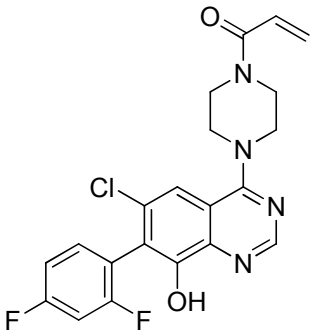
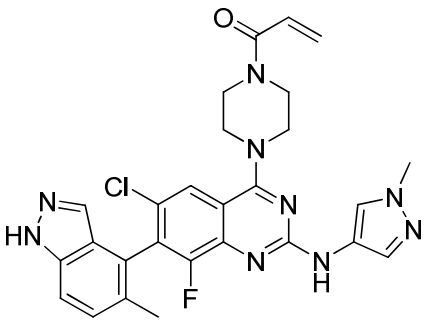
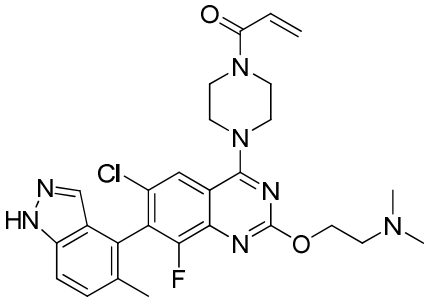
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
307		1-(4-(6-cloro-7-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	461.2
308		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	475.1
309		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AG	517.1

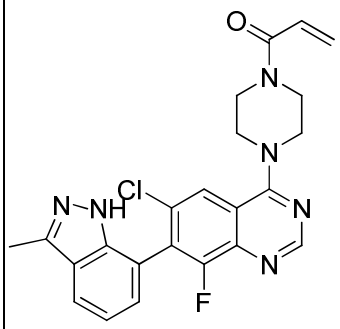
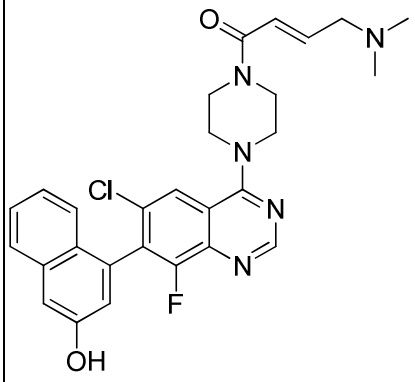
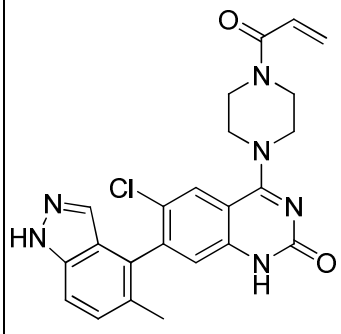
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
310		(E)-6-cloro-4-(4-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	544.2
311		(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	480.2
312		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	462.3

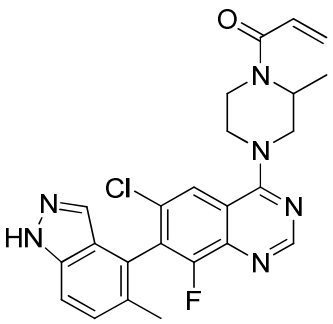
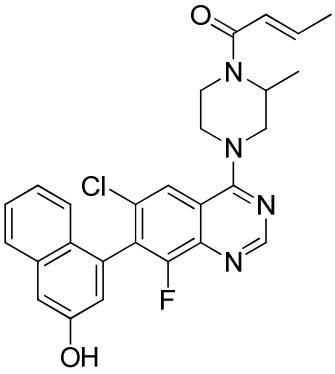
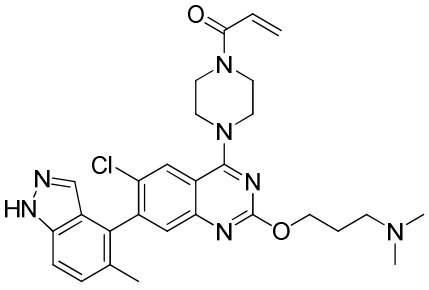
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
313		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	443.2
314		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	520.4
315		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona	O	481.3

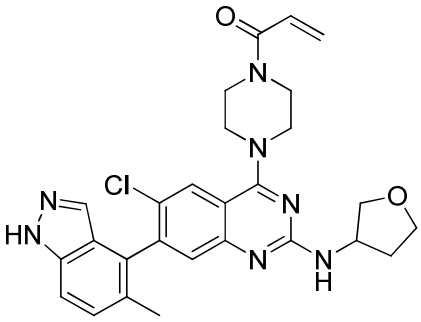
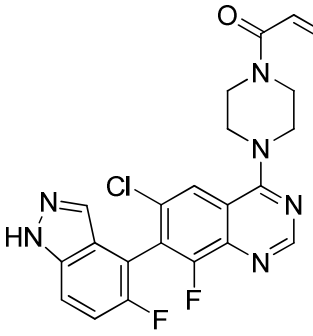
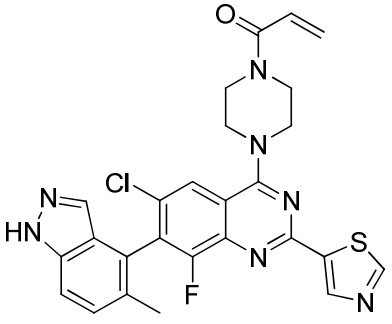
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
316		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	533.3
317		(E)-6-cloro-4-(4-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	532.3

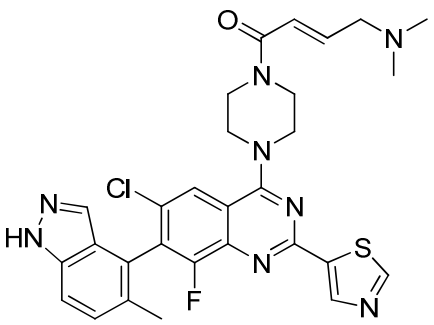
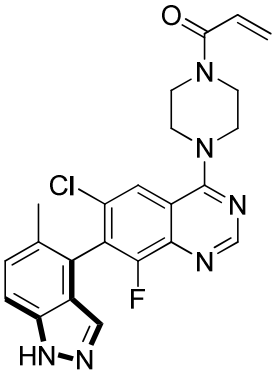
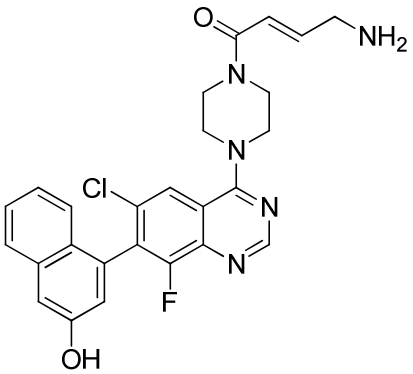
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
318		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AA	481.1
319		1-(4-(2-amino-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	448.2
320		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	481.2

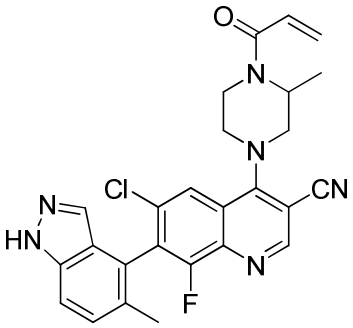
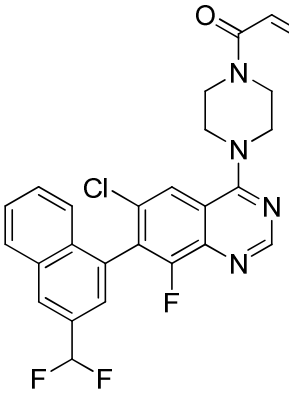
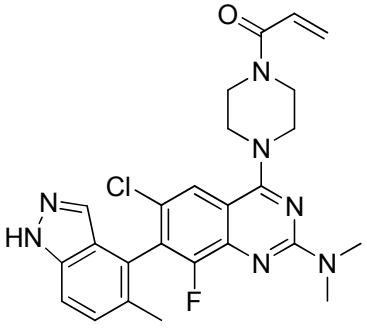
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
321		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	431.1
322		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	546.2
323		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	538.2

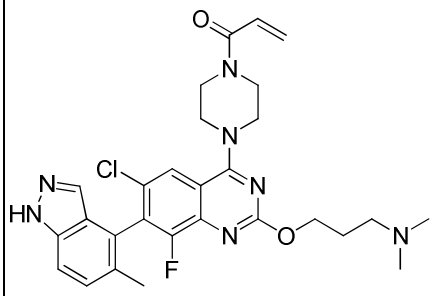
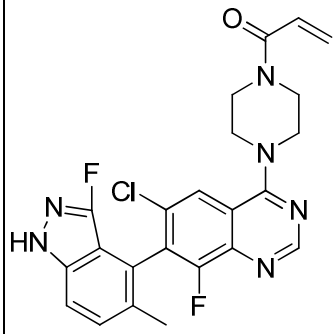
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
324		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	451.1
325		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	O	520.3
326		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona	AB	448.2

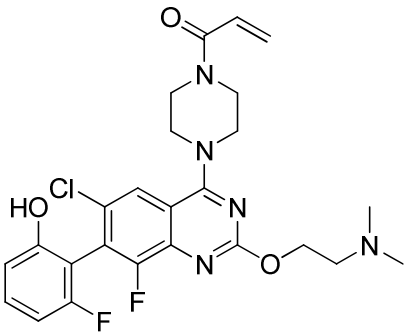
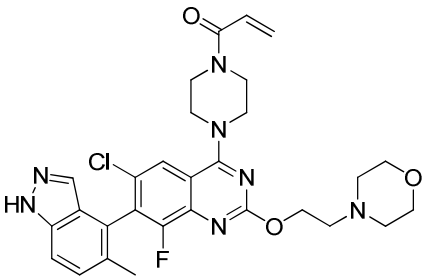
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
327		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	465.2
328		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	477.2
329		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	534.3

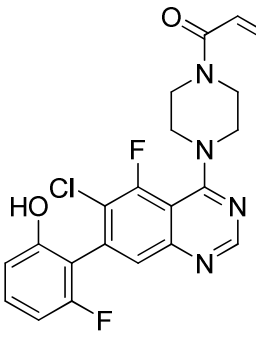
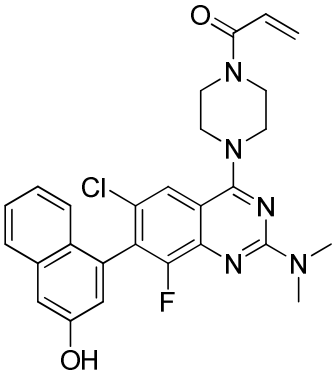
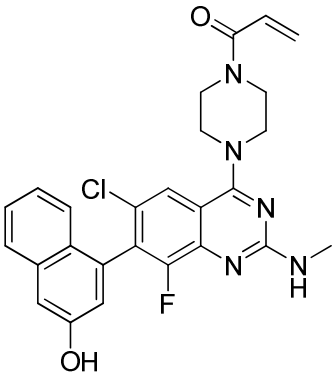
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
330		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	518.3
331		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	455.1
332		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AG	534.1

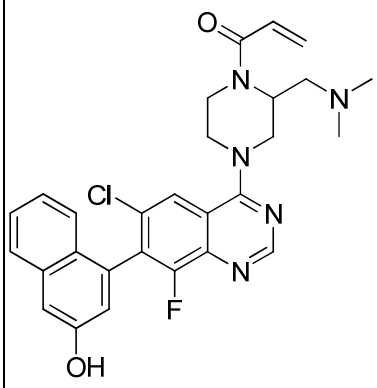
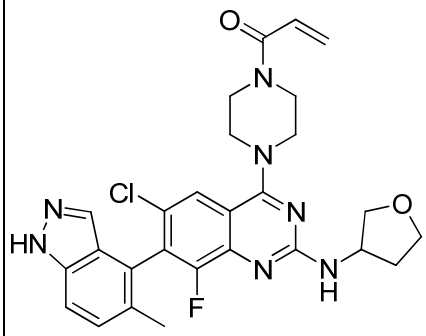
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
333		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	AG	591.1
334		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	451.2
335		(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	O	492.2

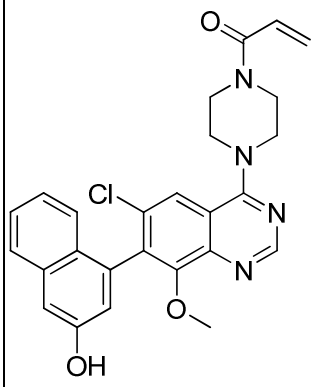
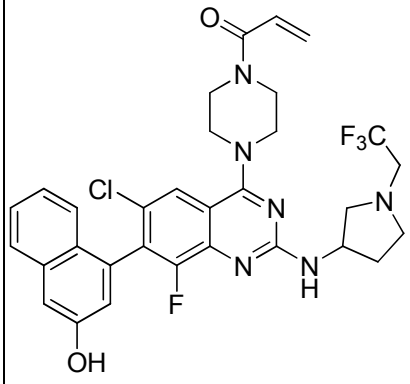
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
336		4-(4-acriloil-3-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	489.2
337		1-(4-(6-cloro-7-(3-(difluorometil)naftalen-1-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	497.2
338		1-(4-(6-cloro-2-(dimetilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	494.4

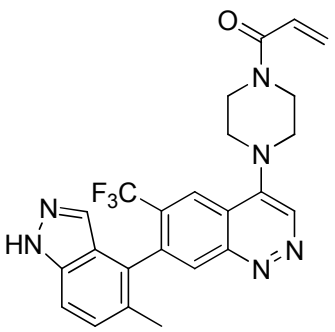
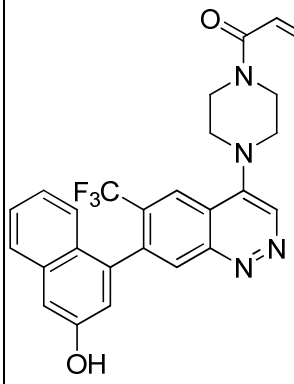
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
339		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	552.2
340		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AH	469.1

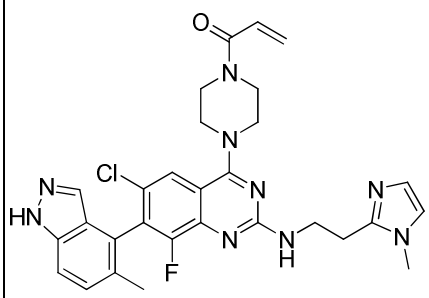
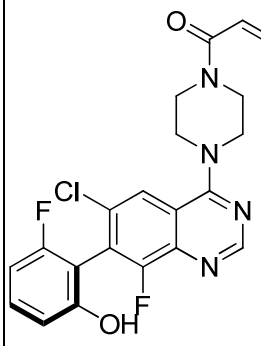
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
341		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	518.2
342		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	580.2

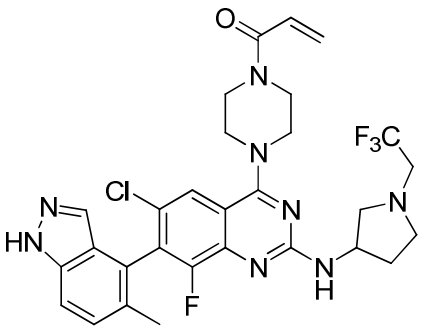
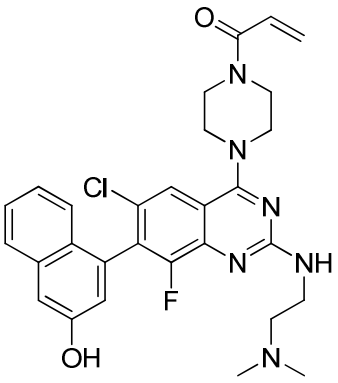
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
343		1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AD	431.2
344		1-(4-(6-cloro-2-(dimetilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	506.3
345		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(metilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	492.2

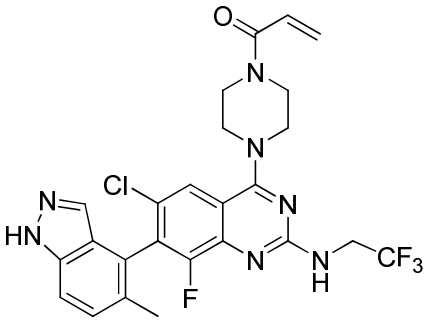
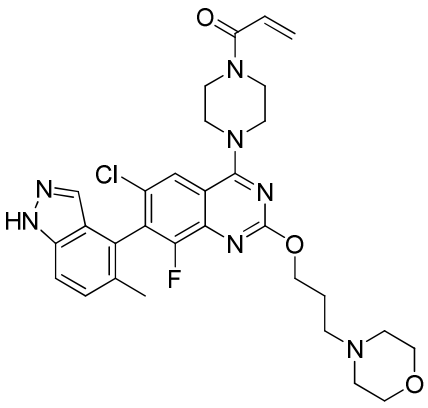
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
346		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	520.2
347		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	536.3

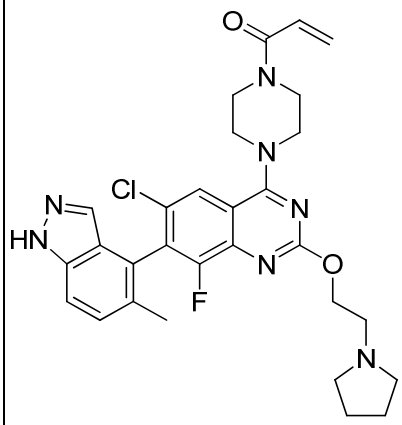
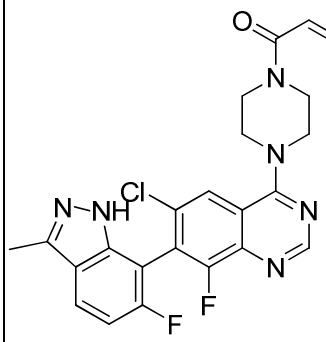
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
348		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Z	475.3
349		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	629.3

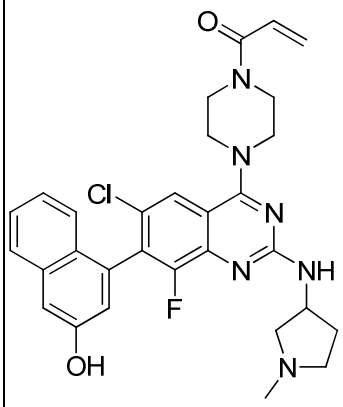
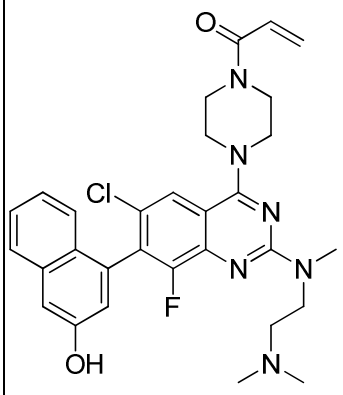
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
350		1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	467.3
351		1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil) cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	X	479.2

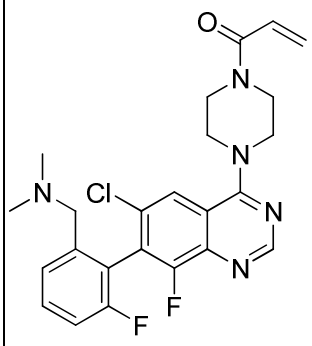
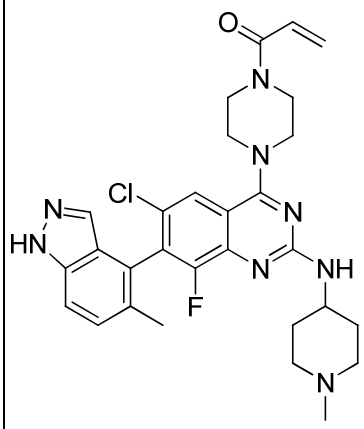
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
352		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	575.2
353		(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	431.2

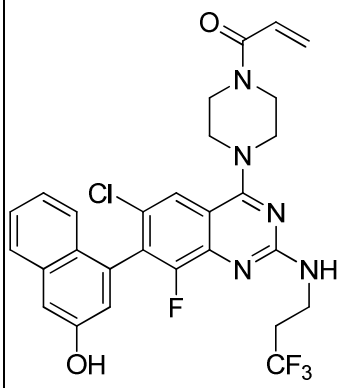
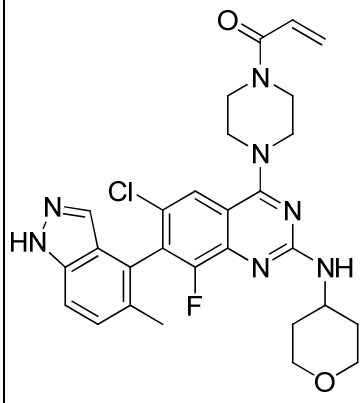
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
354		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	617.3
355		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	549.3

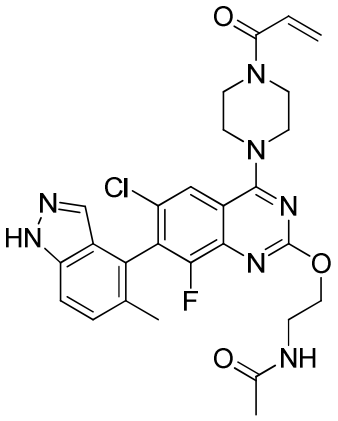
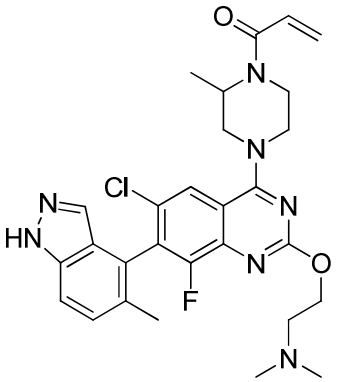
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
356		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil-amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	548.3
357		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	594.2

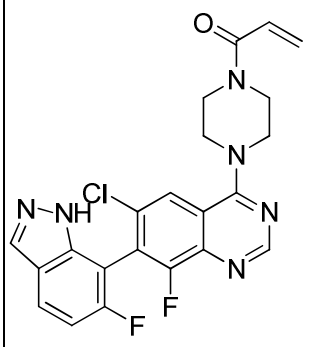
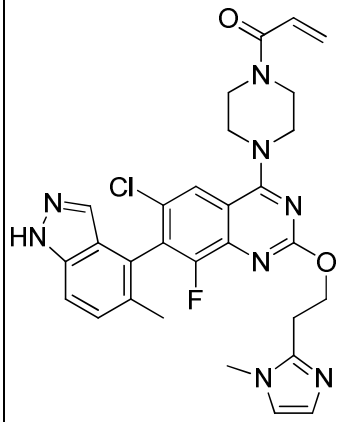
No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
358		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	564.2
359		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	469.1

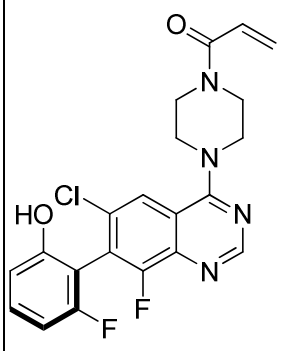
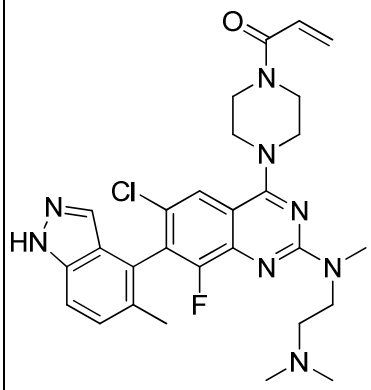
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
360		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-metilopirrolidin-3-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	561.4
361		1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino) etil)(metil) amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	563.4

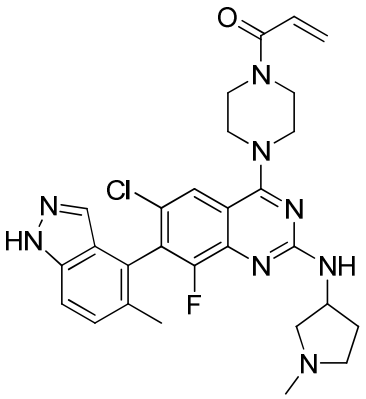
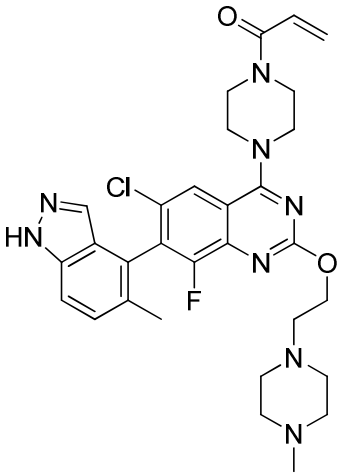
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
362		1-(4-(6-cloro-7-(2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	472.3
363		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	563.4

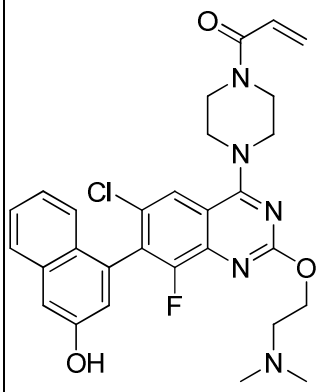
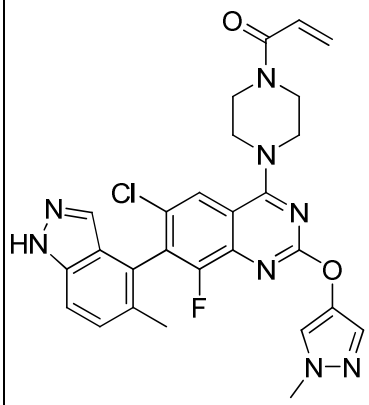
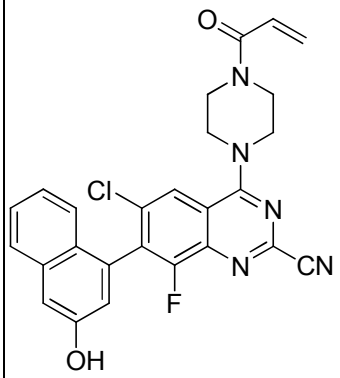
No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
364		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	560.30
365		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	550.30

No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
366		N-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)etil) acetamida	AC	552.35
367		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino) etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	552.30

No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
368		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	455.1
369		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	575.2

No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
370		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	431.2
371		1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino) etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	551.35

No.	Estructura	Nombre	Método	$[M+H]^+$
372		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	AC	549.30
373		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	593.30

No.	Estructura	Nombre	Método	[M+H]+
374		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	550.25
375		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	F	547.25
376		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo	AI	488.15

* $[M+Na]^+$

+ $[M-H]^-$

[M]

Los compuestos de la Tabla 1 fueron preparados cada uno y analizados mediante espectrometría de masas y/o RMN-^{1}H. Los datos de espectrometría de masa experimentales se incluyen en la Tabla 1 anterior. Más adelante se describen procedimientos sintéticos ejemplo en más detalle y en los Ejemplos. Los métodos generales mediante los cuales se pueden preparar los compuestos se proporcionan más adelante y se indican en la Tabla 1 anterior.

Queda entendido que en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las formulas representadas se permiten únicamente si las contribuciones conducen a compuestos estables.

Cabe apreciar también entre las personas capacitadas en la tecnología que en los procesos de preparación de los compuestos descritos en el presente documento puede ser necesario proteger los grupos funcionales de compuestos intermedios a través de grupos protectores adecuados. Los grupos funcionales incluyen no taxativamente, hidroxi, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para incluye trialquilosililo o diarilalquilosililo (por

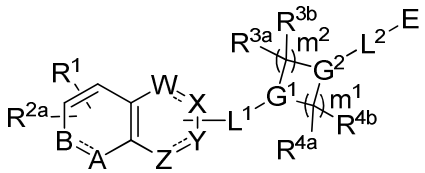
ejemplo, *t*-butilodimetilosililo, *t*-butilodifenilosililo o trimetilosililo), tetrahidropiranilo, bencilo y otros semejantes. Grupos protectores adecuados de amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y otros semejantes. Grupos protectores adecuados de mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y otros semejantes. Grupos protectores adecuados de ácido carboxílico incluyen ésteres alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se agregan o retirar opcionalmente de acuerdo con técnicas convencionales, las cuales son conocidas por la persona capacitada en la tecnología y según se describe en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe detalladamente en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Como podrá apreciar la persona capacitada en la tecnología, el grupo protector puede ser también una resina de polímero como por ejemplo una resina Wang, una resina Rink o una resina 2-clorotritil-cloruro.

La persona capacitada en la tecnología podrá apreciar también, si bien los derivados de compuestos protegidos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden ser administrados a un

mamífero y en lo sucesivo se metabolizan en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son activos farmacológicamente. Los derivados pueden, en consecuencia, ser descritos como “profármacos”. Todos los profármacos de compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales aceptables farmacéuticamente mediante un tratamiento con el ácido o base inorgánica u orgánica apropiada mediante métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. Las sales de los compuestos de la invención se pueden convertir en su forma de ácido o base libre a través de técnicas convencionales.

Los esquemas de reacción generales siguientes ilustran métodos ejemplo de fabricar compuestos de los compuestos de la estructura (I):

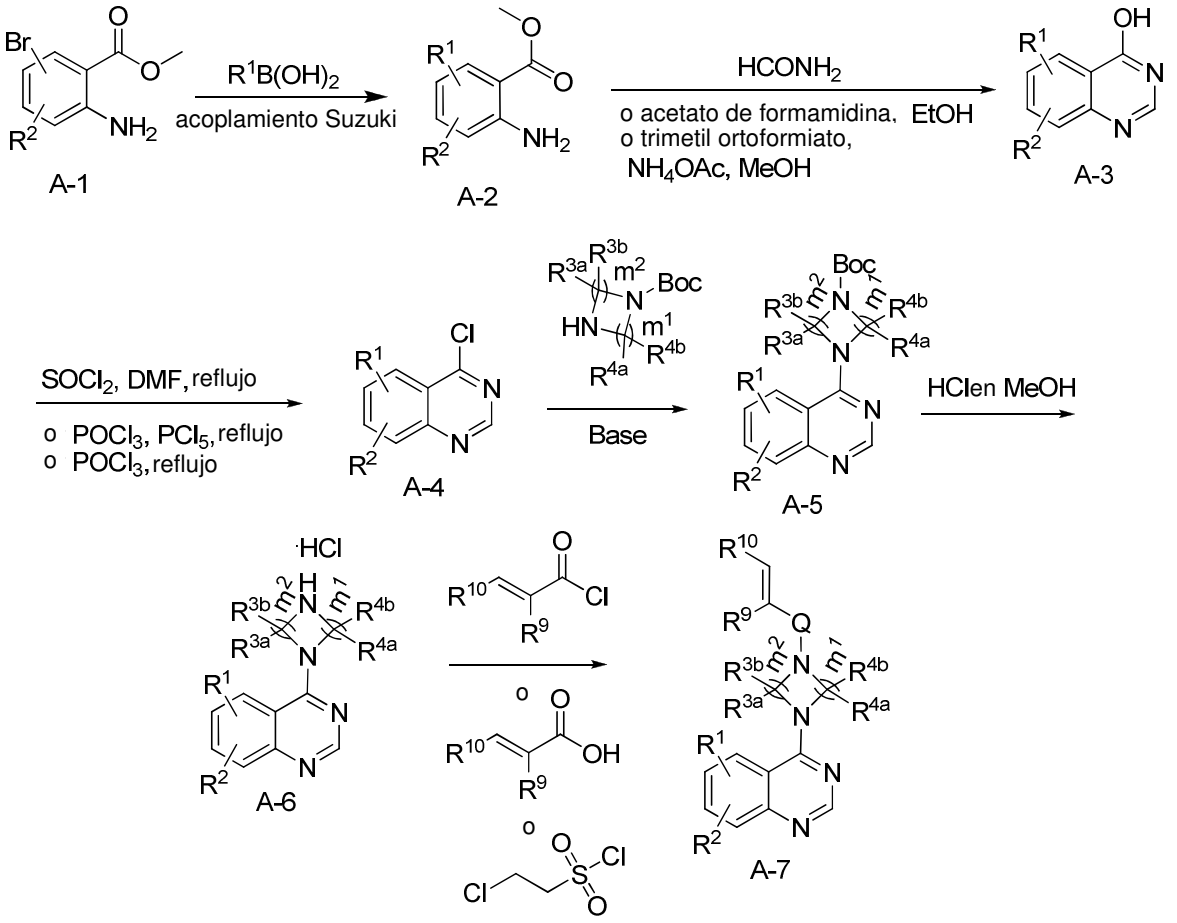


(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^1, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X, Y, Z y E

corresponden a la definición proporcionada anteriormente. Para facilitar la ilustración, muchos de los esquemas que siguen ilustran una porción "R^2". La porción R2 pretende incluir cualquiera de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c}. Queda entendido que la persona capacitada en la tecnología puede ser capaz de preparar estos compuestos mediante métodos semejantes o combinando otros métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. Queda entendido también que la persona capacitada en la tecnología podría preparar, de forma semejante a la descrita más adelante, otros compuestos de la estructura (I) no ilustrados específicamente más adelante, usando las materias primas apropiadas y modificando los parámetros de la síntesis según se requiera. En general, las materias primas se obtienen de Fuentes como por ejemplo Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o se sintetizan de conformidad con Fuentes conocidas par alas personas capacitadas en la tecnología (véase, por ejemplo, Advanced Organic Química: Reactions, Mechanisms, and Estructura, 5ta edition (Wiley, Diciembre 2000)) o se prepara según se describe en esta invención.

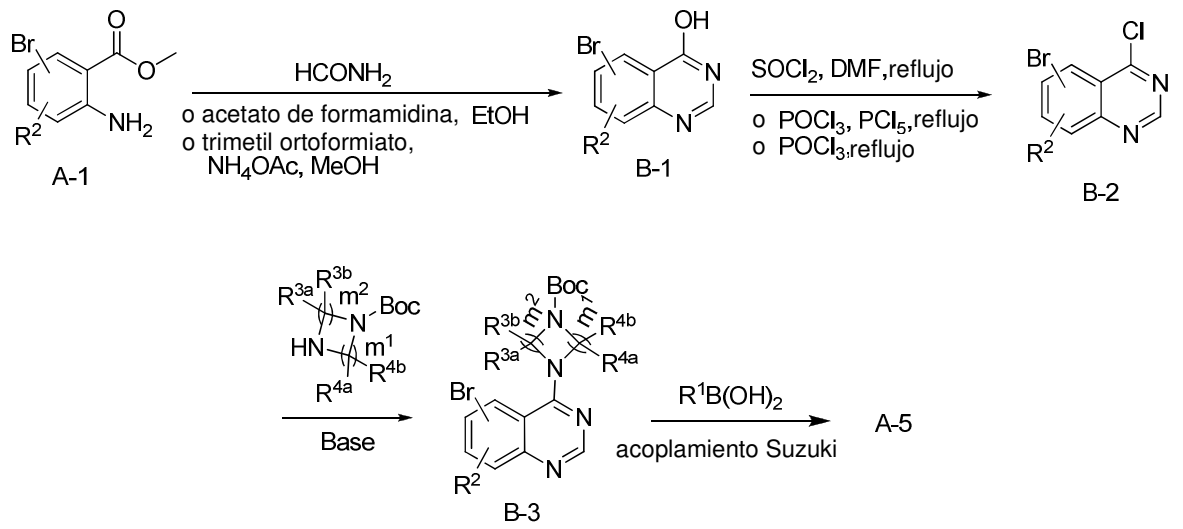
Esquema de reacción general 1



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto A-7) se pueden preparar de conformidad con el Esquema de Reacción General 1 ("Método A"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 1, los compuestos de la estructura A-1 pueden adquirirse a través de proveedores comerciales o prepararse de conformidad con métodos conocidos para la persona

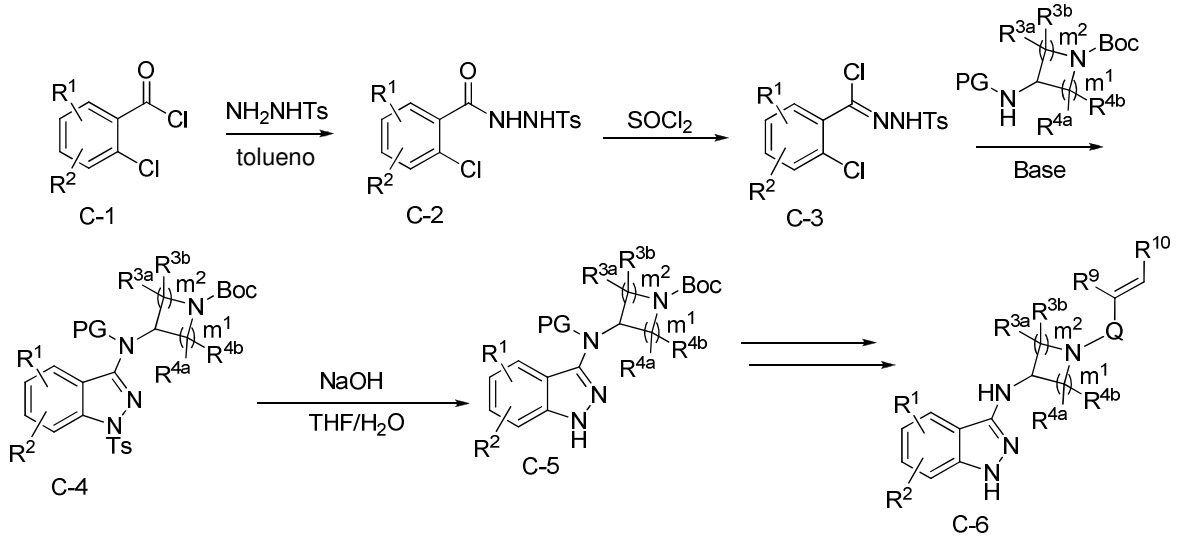
capacitada en la tecnología. La reacción de A-1 en condiciones Suzuki produce A-2. La reacción de compuestos de la estructura A-2 con formamida u otros reactivos adecuados, como por ejemplo acetato de formamidina u ortoformiato de trimetilo, produce quinazolinas de la estructura A-3. A-3 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo,* $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir cloroquinazolina A-4. La reacción de A-4 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce A-5. Los grupos protectores apropiados incluyen butiloxicarbonil (BOC) según se representa en el Esquema de Reacción General 1, así como en otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La desprotección de A-5 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce A-7.

Esquema de Reacción General 2



De manera alternativa, se pueden preparar modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto A-7) de conformidad con el Esquema de Reacción General 2 ("Método B"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Los compuestos de la estructura A-1 se preparan o adquieren según se describe anteriormente. El tratamiento de A-1 con formamida u otros reactivos adecuados, como por ejemplo acetato de formamidina u ortoformiato de trimetilo, produce quinazolinas de la estructura B-1. B-1 puede ser clorado posteriormente para producir B-2 y se hace reaccionar con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas para producir B-3 según se describe anteriormente en el Método A. Con acoplamiento de Suzuki se produce posteriormente A-5 el cual puede convertirse en A-7 según se describe en el Método A anterior.

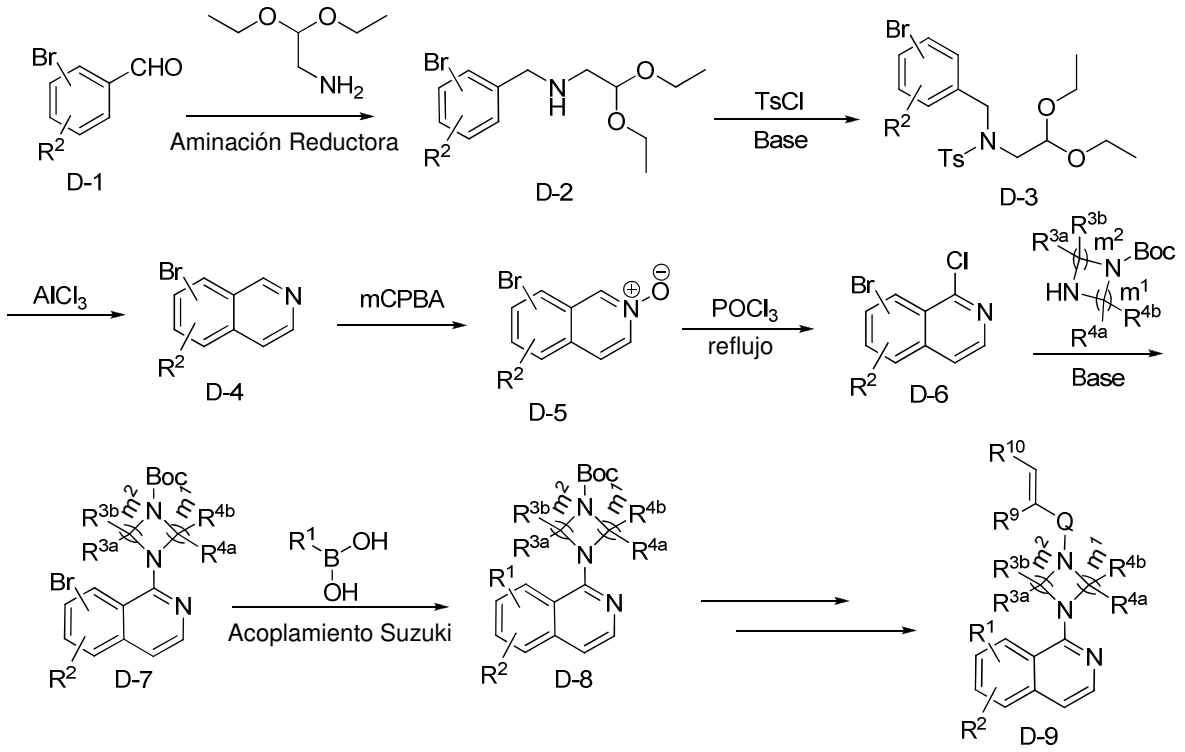
Esquema de Reacción General 3



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto C-6) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 3 ("Método C"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 3, compuestos de la estructura C-1, el cual puede ser adquirido a través de proveedores comerciales o preparado de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos, se hacen reaccionar con tosil hidracina para producir C-2. La cloración de C-2 con un reactivo o con varios reactivos apropiados, como por ejemplo cloruro de tionilo, produce posteriormente C-3 el cual puede hacerse reaccionar en condiciones básicas con un heterociclo protegido apropiadamente (PG = grupo protector o alquiloC_1-C_6) para producir indazol C-4. El grupo tosilo es retirado de C-4

mediante tratamiento con hidróxido de sodio en THF/H_2O para producir C-5. La retirada del grupo protector de nitrógeno y acilación o tioacilación según se describe en el Método A produce posteriormente el compuesto deseado C-6.

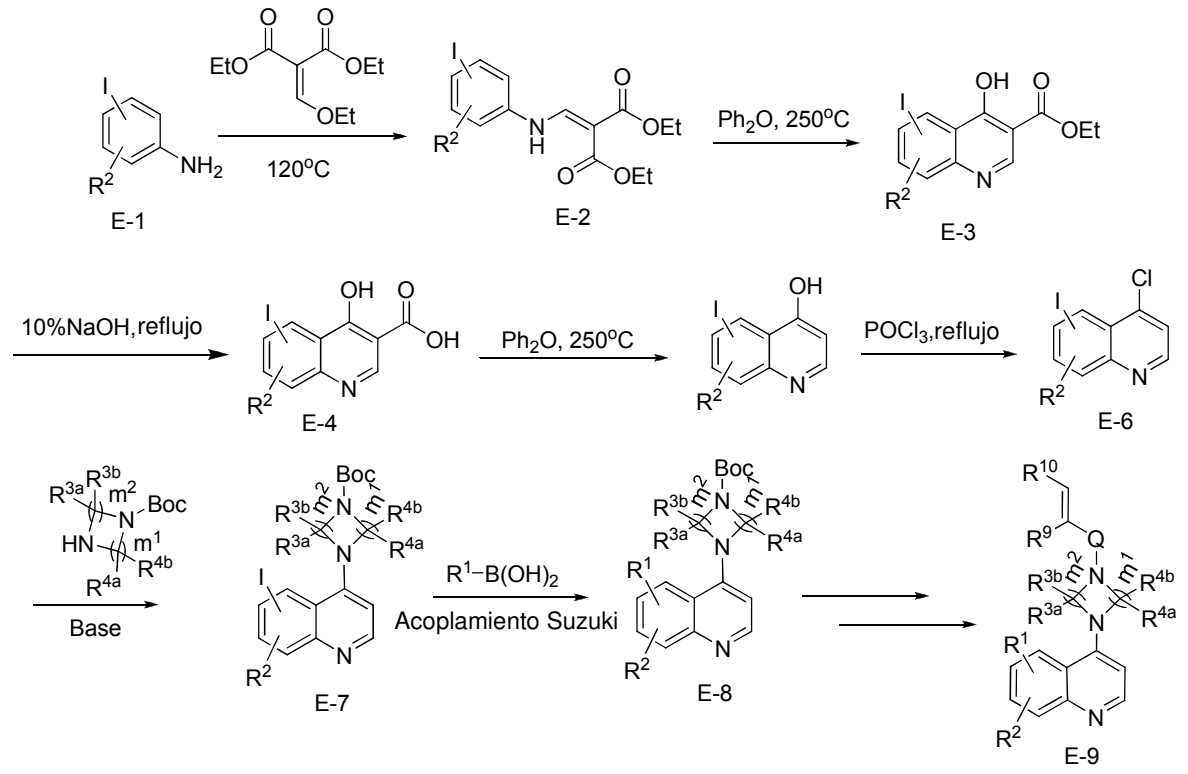
Esquema de Reacción General 4



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto D-9) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 4 ("Método D"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 4, el benzaldehído D-1 es tratado en condiciones de aminación reductora para producir D-2. La

formación de la amina protegida por tosilo (D-3) seguido de tratamiento con un ácido Lewis apropiado (*por ejemplo*, $AlCl_3$) produce isoquinolina D-4. La oxidación de D-4 con ácido meta-cloroperbenzoico (*m*CPBA) produce D-5 el cual puede ser clorado mediante tratamiento con un reactivo apropiado, como por ejemplo $POCl_3$. Seguidamente se trata el cloruro D-6 de manera análoga a la descrita en el Método B para producir D-9.

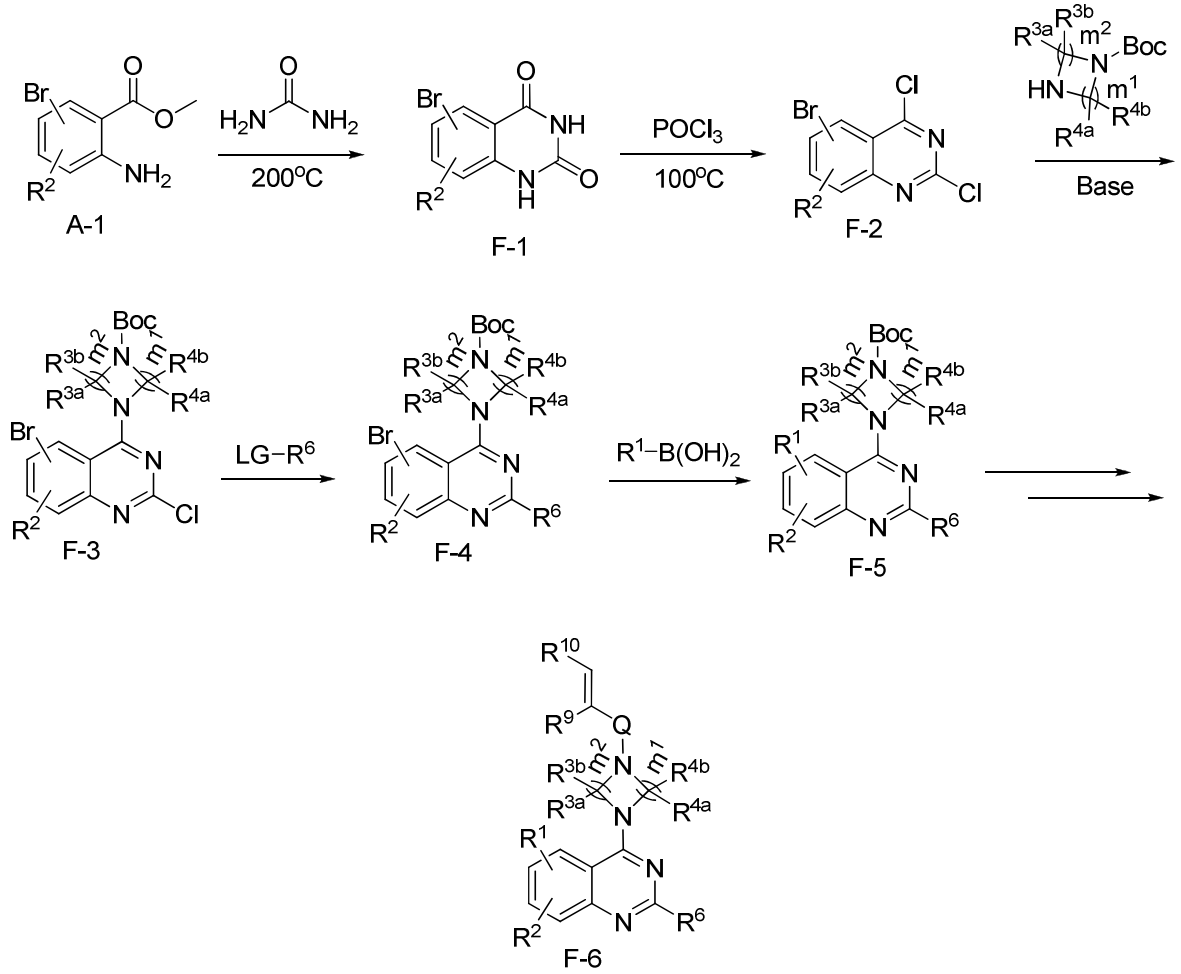
Esquema de Reacción General 5



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto E-9) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción

General 5 (“Método E”), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 5, la anilina E-1, la cual puede ser adquirida a través de proveedores comerciales o preparada a través de procedimientos ampliamente conocidos, se puede hacer reaccionar con dietil 2-(etoximetilen)malonato para producir E-2. Posteriormente se puede hacer la ciclización de E-2 mediante calentamiento en un solvente apropiado de alto punto de ebullición (*por ejemplo,* Ph_2O) para producir quinolona E-3. La Saponificación de E-3 seguida de decarboxilación produce E-4 y E-5, respectivamente. E-5 es tratado posteriormente de manera análoga a la descrita en el Método B para producir E-9.

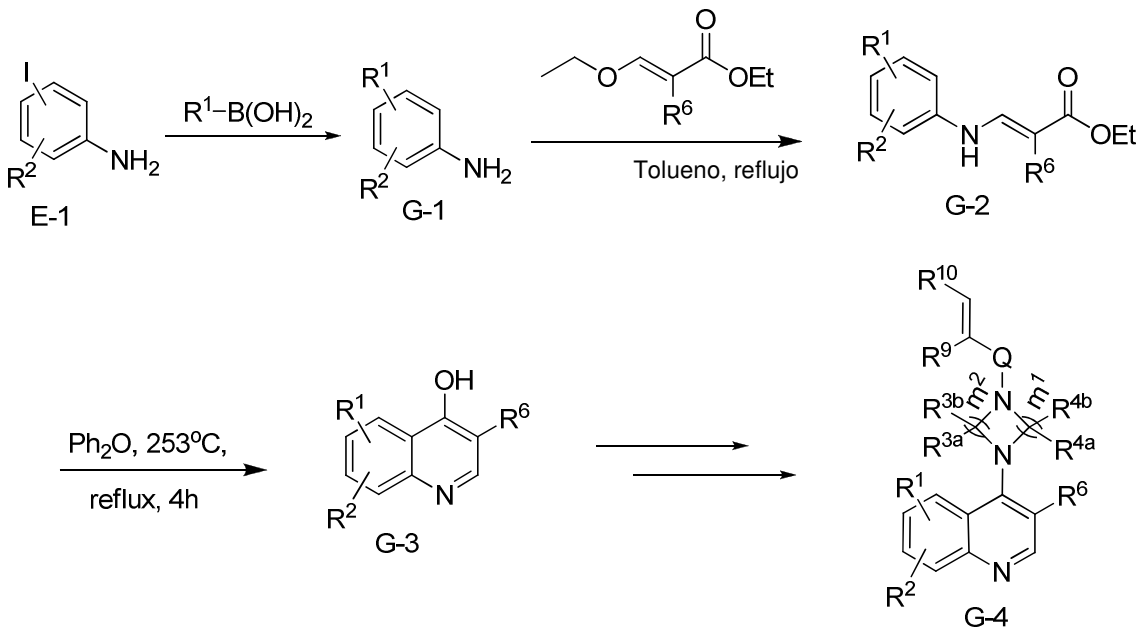
Esquema de Reacción General 6



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto F-6) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 6 ("Método F"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 6, A-1 es ciclizado para obtener quinazolinadiona F-1 mediante tratamiento con urea. La cloración de F-1 mediante tratamiento con $POCl_3$ seguido de reacción con un heterociclo protegido

produce F-2 y F-3, respectivamente. El sustituyente R^6 es instalado por S_NAr con la reacción de G-3 con LG-R6, en donde LG es un grupo saliente apropiado. Por ejemplo, donde R^6 es ciano o alcoxi, LG es sodio u otra acción apropiada. Los procedimientos generales descritos anteriormente con respecto al Método B pueden ser utilizados posteriormente para producir F-6.

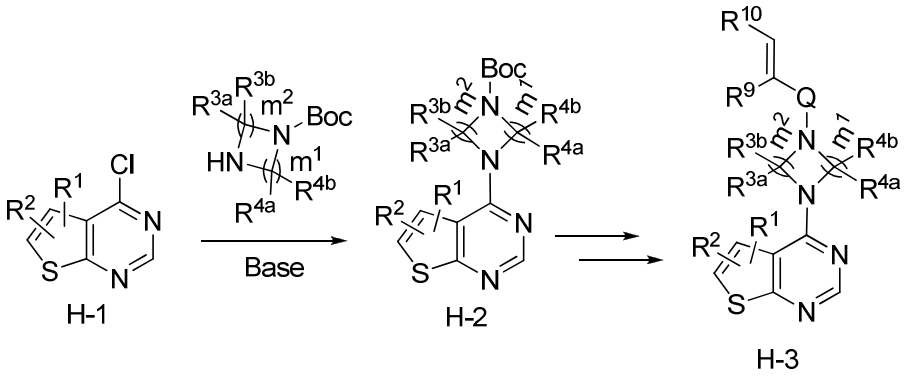
Esquema de Reacción General 7



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto G-4) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 7 ("Método G"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 7, la anilina E-1 es tratada en condiciones Suzuki para

instalar el sustituyente R-1. Seguidamente se calienta G-1 en tolueno con un éster insaturado apropiadamente sustituido para producir G-2. La ciclización de G-2 en hidroxiquinolina G-3 se logra mediante el calentamiento en un solvente de alto punto de ebullición (*por ejemplo,* Ph_2O) para una cantidad apropiada de tiempo. Siguiendo los procedimientos generales descritos en el Método A se produce posteriormente G-4.

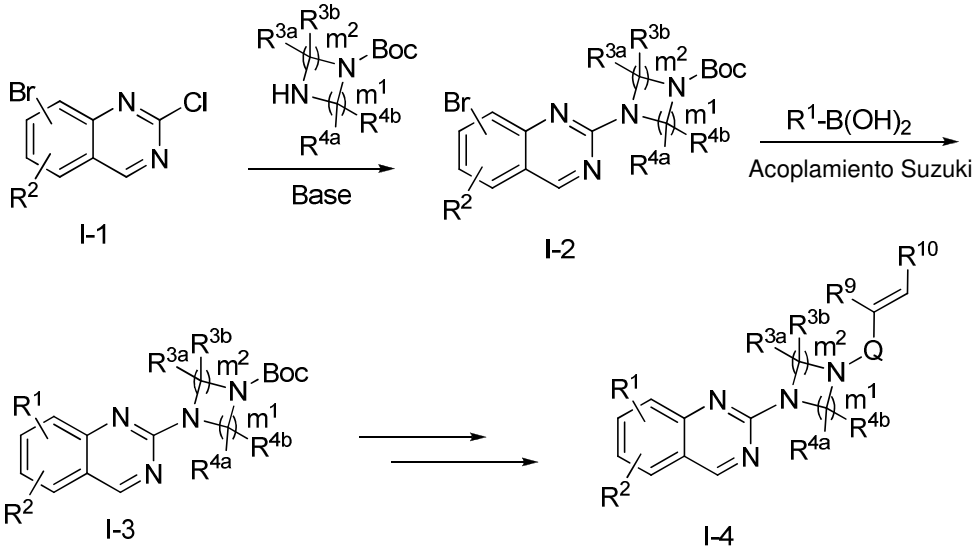
Esquema de Reacción General 8



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto H-3) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 8 ("Método H"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 8, la tienopirimidina H-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. H-1 es tratado con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas para producir H-2. La desprotección seguida de acilación o tioacilación de

conformidad con los procedimientos descritos anteriormente produce posteriormente H-3.

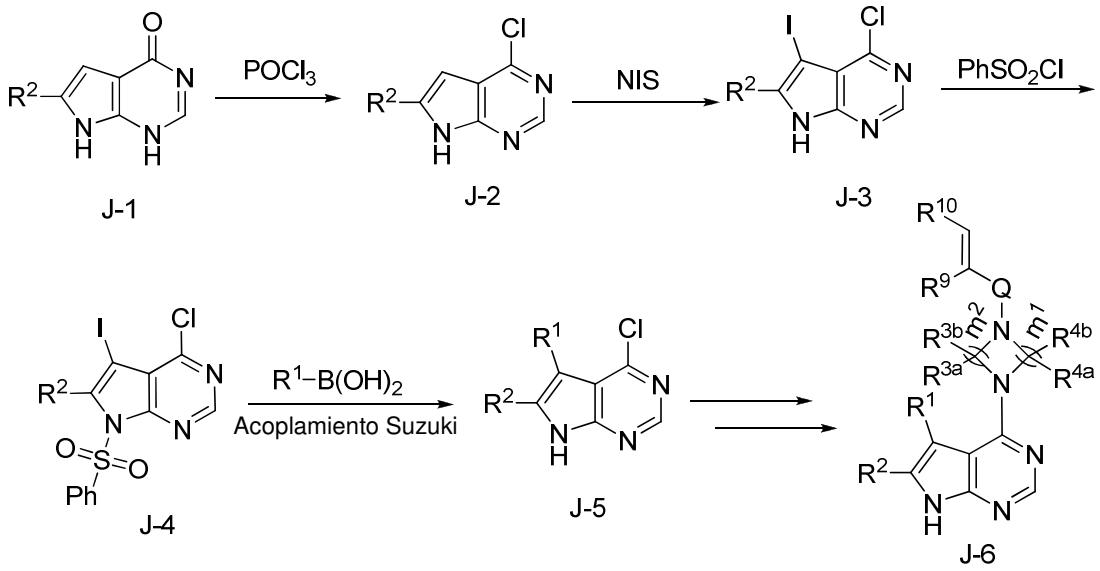
Esquema de Reacción General 9



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto I-4) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 9 ("Método I"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 9, la quinazolina I-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. I-1 es tratada con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas para producir I-2. La reacción Suzuki de I-2 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a I-3. Seguidamente I-3 es desprotegido y acilado (o tioacilado) de conformidad con los

procedimientos descritos anteriormente para producir I-4.

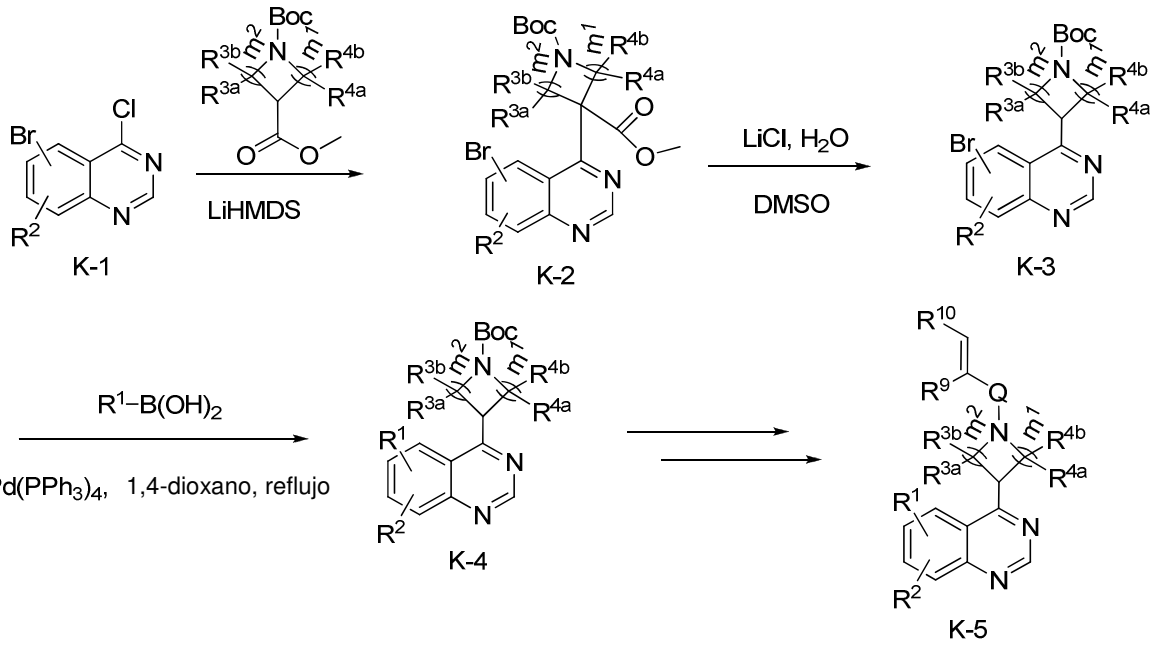
Esquema de Reacción General 10



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto J-6) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 10 ("Método J"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 10, la pirrolopirimidinona J-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. J-1 es clorado con un reactivo apropiado (por ejemplo, POCl3) para producir J-2 el cual es posteriormente yodurado con un reactivo apropiado, como por ejemplo N-yodosuccinimida (NIS) para producir J-3. La protección de J-3 seguido de reacción Suzuki produce J-5. J-5 es tratado posteriormente de conformidad con los

procedimientos descritos anteriormente para producir J-6.

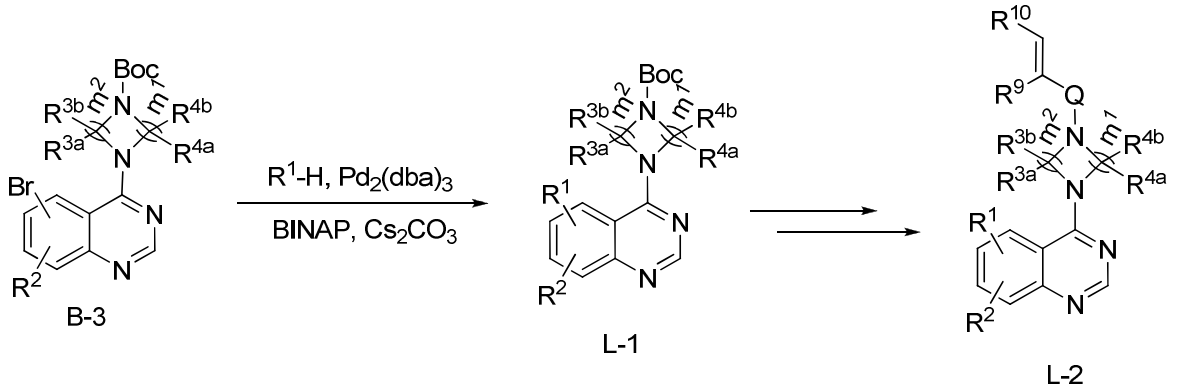
Esquema de Reacción General 11



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo*, compuesto K-5) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 11 ("Método K"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 11, la quinazolina K-1 puede ser preparada de conformidad con procedimientos ampliamente conocidos o adquirida a través de proveedores comerciales. K-1 se hace reaccionar con un éster apropiado en condiciones básicas para formar la unión carbono-carbono exigida. Seguidamente K-2 es descarboxilado para producir K-3.

Posteriormente se realiza la reacción Suzuki, la desprotección y la acilación o tioacilación según se describe en los esquemas anteriores para producir K-5.

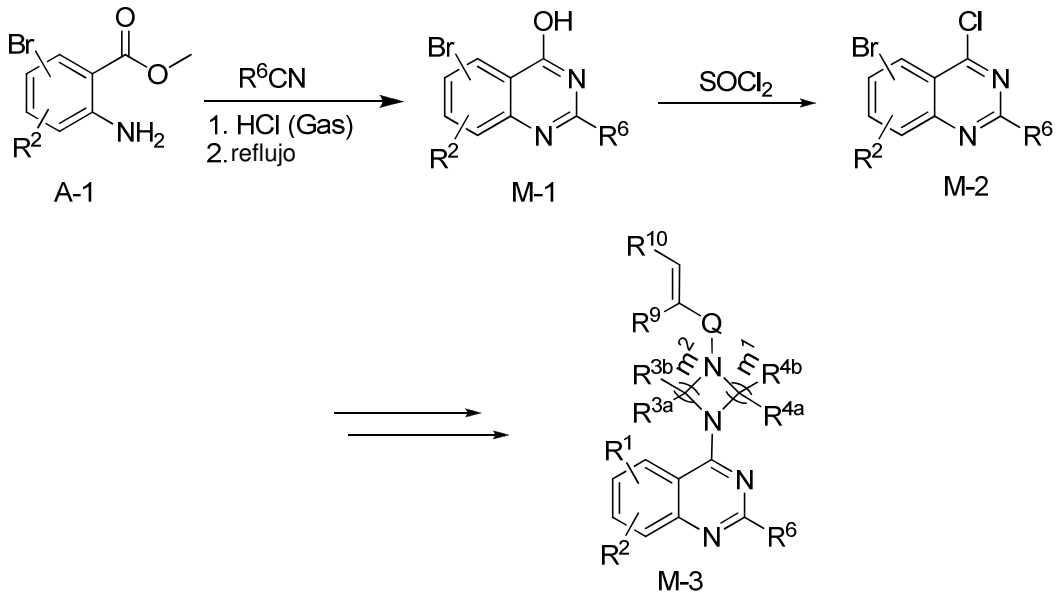
Esquema de Reacción General 12



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto L-2) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 12 ("Método L"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Específicamente, los compuestos en donde R^1 es un N-heterociclo pueden prepararse eficientemente de conformidad con el Método L. En referencia al Esquema de Reacción General 12, el compuesto B-3 se prepara de conformidad con el Método B y se trata en condiciones Buchwald (donde R^1-H es un N-heterociclo o alquilaminilo) para producir L-1. Los métodos para las reacciones Buchwald son bien conocidos en la

tecnología. Posteriormente L-1 es convertido en L-2 de conformidad con los procedimientos generales anteriores.

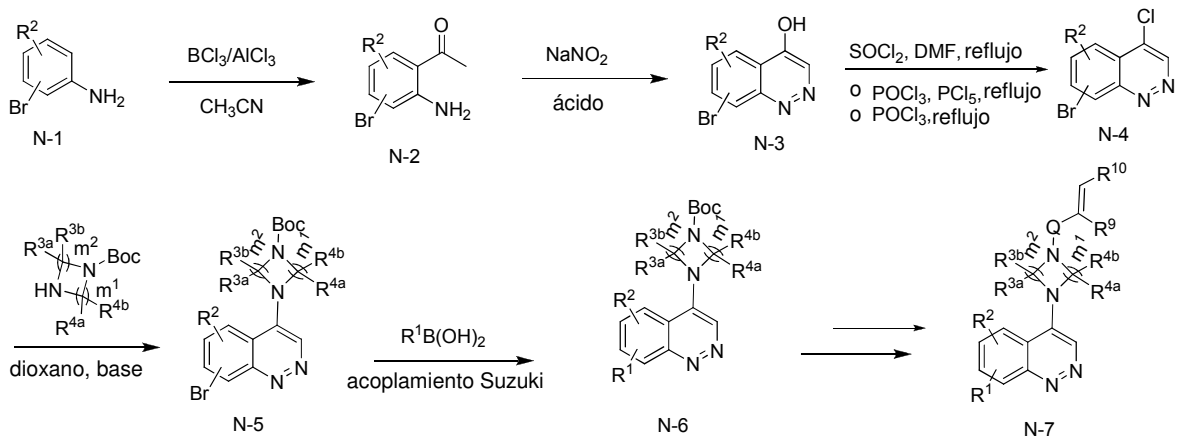
Esquema de Reacción General 13



Otras modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto M-3) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 13 ("Método M"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^6, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. En referencia al Esquema de Reacción General 13, se hace reaccionar el compuesto A-1 con un nitrilo apropiado (R6CN) para formar el compuesto M-1. En este sentido, R^6 puede ser cualquiera de las fracciones R^6 descritas en el presente documento, por ejemplo alquilo. M-1 es clorado mediante la reacción con un

reactivo apropiado como por ejemplo cloruro de tionilo. El compuesto M-3 es preparado seguidamente de conformidad con los procedimientos generales descritos en el presente documento, por ejemplo los procedimientos del Esquema de Reacción General 2.

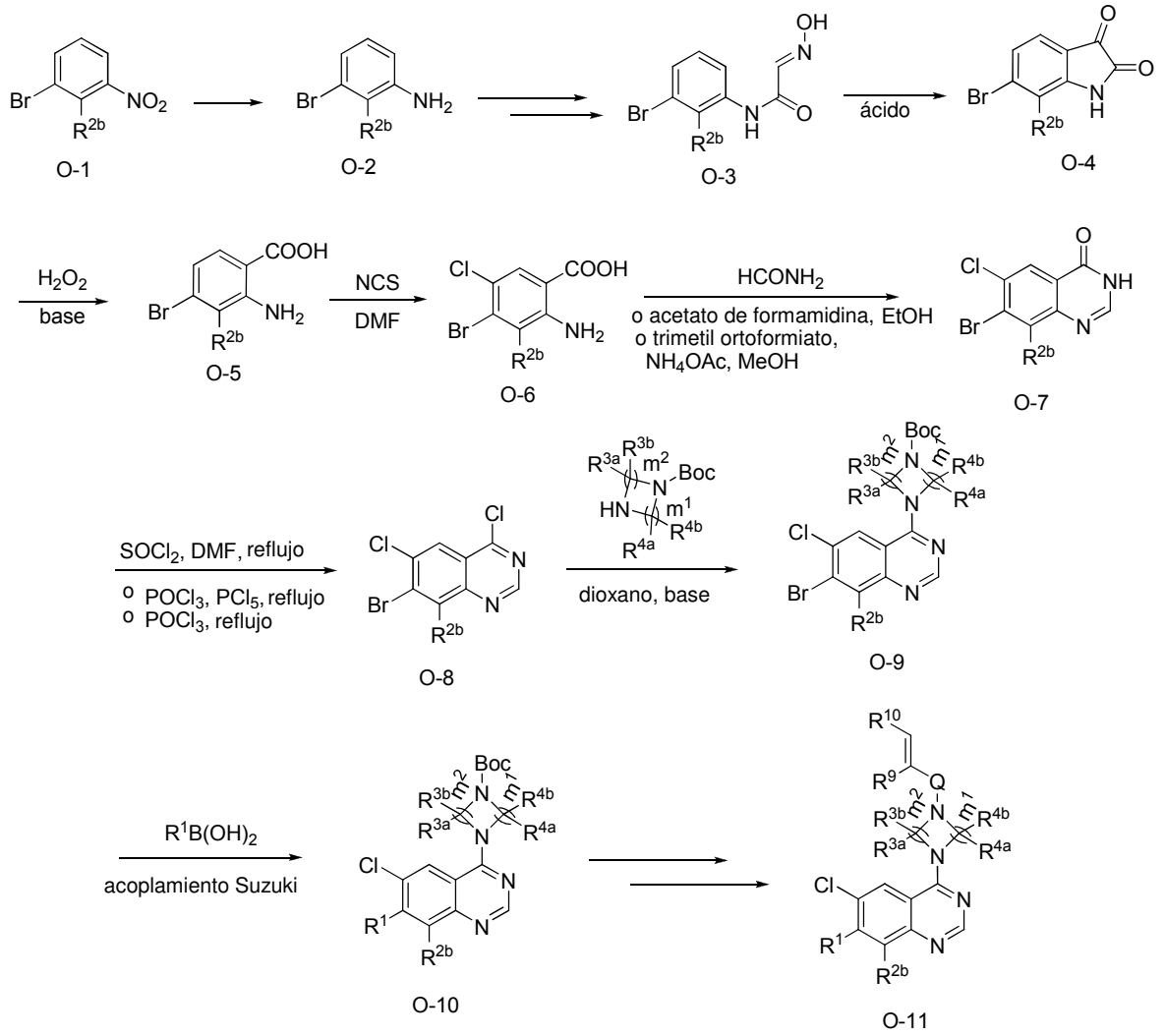
Esquema de Reacción General 14



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto N-7) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 14 ("Método N"), en donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 14, los compuestos de la estructura N-1 pueden adquirirse a través de proveedores comerciales o prepararse de conformidad con métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. El Compuesto N-1 se hace reaccionar con metilonitrilo para formar el Compuesto

N-2. La reacción de N-2 con nitrito de sodio en condiciones ácidas produce cinnolinas de la estructura N-3. N-3 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo*, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir la clorocinnolina N-4. La reacción de N-4 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce N-5. Los grupos protectores apropiados incluyen butilooxicarbonil (BOC) según se representa en el Esquema de Reacción General 1, así como otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La reacción Suzuki de N-5 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a N-6. La desprotección de N-6 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce N-7.

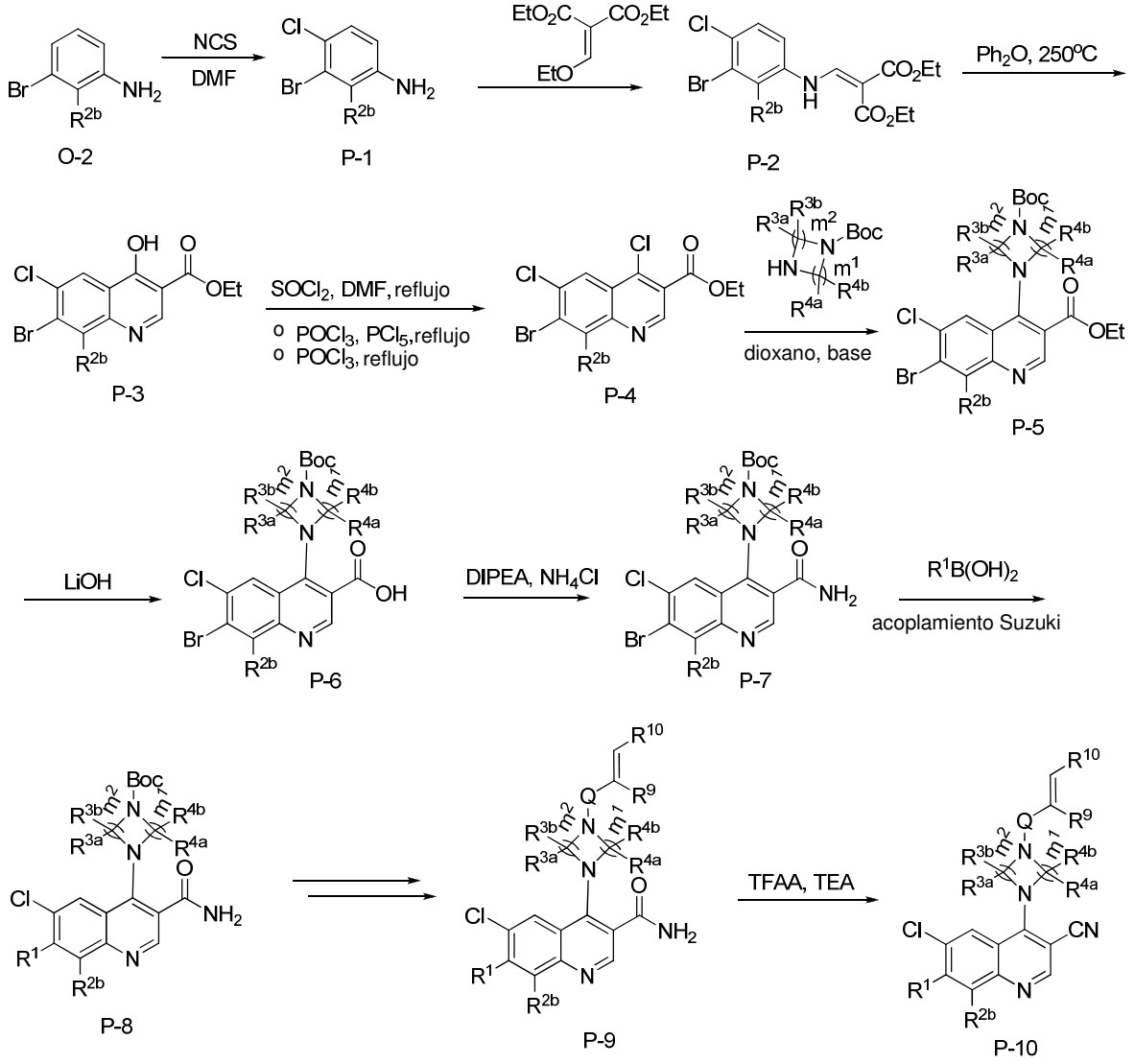
Esquema de Reacción General 15



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto O-11) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 15 ("Método O"), en donde R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 15, los compuestos de la estructura O-1 pueden adquirirse a través de

proveedores comerciales o prepararse de conformidad con métodos conocidos por la persona capacitada en la tecnología. El Compuesto O-1 es reducido para formar el Compuesto O-2. La reacción de O-2 con 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol en condiciones ácidas, posteriormente hidrocloruro de hidroxilamina, produce O-3. O-3 es ciclizado en presencia de ácido para producir O-4. Se hace reaccionar O-4 en presencia de H_2O_2 en condiciones básicas para producir O-5. O-5 es clorado usando N-clorosuccinimida para producir O-6. La reacción de O-6 con formamida u otros reactivos adecuados como por ejemplo acetato de formamidina o trimetil ortoformiato produce quinazolin-4(3H)-ona, O-7. O-7 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo,* $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir cloroquinazolina, O-8. La reacción de O-8 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce O-9. Los grupos protectores apropiados incluyen butilooxicarbonil (BOC) según se representan en el Esquema de Reacción General 1, así como otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La reacción Suzuki de O-9 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a O-10. La desprotección de O-10 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce O-11.

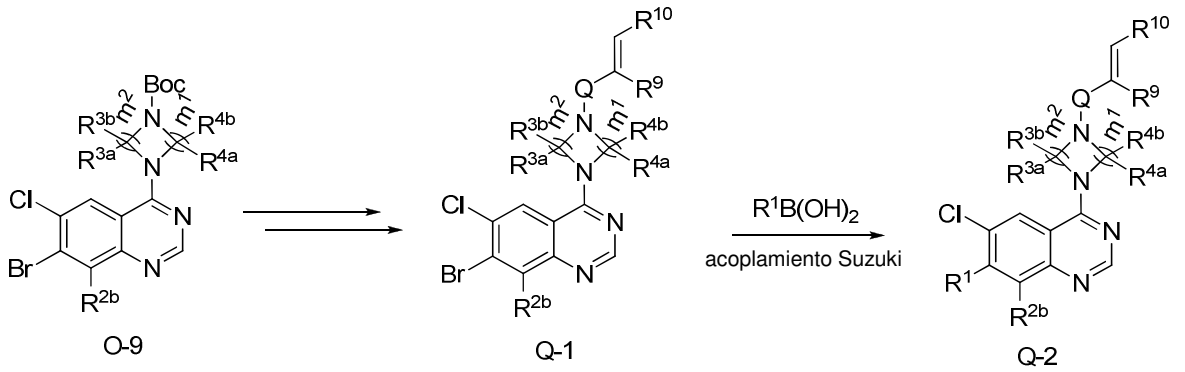
Esquema de Reacción General 16



Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto P-10) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 16 ("Método P"), en donde R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento.

Según se muestra en el Esquema de Reacción General 16, el compuesto O-2 es clorado usando N-clorosuccinimida para producir P-1. La reacción de P-1 con dietilo-2-(etoximetilen)malonato produce P-2. Posteriormente P-2 es ciclizado mediante calentamiento en un solvente apropiado de alto punto de ebullición (por ejemplo, Ph_2O) para producir quinolona, P-3. P-3 es clorado en condiciones apropiadas (*por ejemplo,* $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ o $POCl_3$) para producir cloroquinolona, P-4. La reacción de P-4 con un heterociclo protegido apropiadamente en condiciones básicas produce P-5. Los grupos protectores apropiados incluyen butiloxicarbonil (BOC) según se representan en el Esquema de Reacción General 1, así como otros grupos protectores conocidos en la tecnología. La saponificación de P-5 seguida de amidación produce P-6 y P-7, respectivamente. La reacción Suzuki de P-7 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a P-8. La desprotección de P-8 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce P-9. La reacción de P-9 en presencia de ácido produce P-10.

Esquema de Reacción General 17

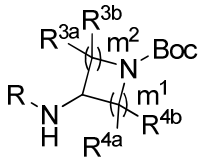


Las modalidades del compuesto de la estructura (I) (*por ejemplo,* compuesto Q-2) pueden ser preparadas de conformidad con el Esquema de Reacción General 16 ("Método Q"), en donde R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 y m^2 corresponden a la definición proporcionada anteriormente en el presente documento. Según se muestra en el Esquema de Reacción General 17, la desprotección de compuesto O-9 seguida de acilación con un cloruro de ácido (o cloruro de sulfonilo) o ácido y reactivos de activación apropiados produce Q-1. La reacción Suzuki de Q-1 con un reactivo apropiado para instalar la porción R^1 conduce a Q-2.

Se proporcionan métodos sintéticos generales adicionales en los Ejemplos. Será obvio para la persona capacitada en la tecnología que todos los compuestos de la estructura (I) pueden ser preparados de conformidad con uno o más métodos descritos en el presente documento o de otro modo conocidos en la tecnología. Resultará obvio también que, en algunos casos, será necesario usar una materia prima y/o grupos protectores sustituidos de manera diferente para alcanzar el

compuesto deseado cuando se siguen los procedimientos generales descritos en el presente documento. Se pueden agregar diversos sustituyentes a diversos puntos en el esquema sintético para preparar el compuesto deseado.

Adicionalmente, la persona capacitada en la tecnología podrá reconocer que es posible realizar ciertas modificaciones de los esquemas anteriores y de aquellos proporcionados en los ejemplos para preparar modalidades diferentes de compuestos de la estructura (I). Por ejemplo, para facilidad de ilustración, la mayoría de los procedimientos generales representan la preparación de compuestos de la estructura (I) en donde L^1 es una unión. Sin embargo, la persona capacitada en la tecnología reconocerá fácilmente que los compuestos en donde L^1 es NR^7 pueden ser preparados mediante la sustitución de un heterociclo que tiene la estructura siguiente (véase por ejemplo, Método C):



donde R es H, un grupo protector o alquiloC_1-C_6.

Composiciones farmacéuticas

Otras modalidades están dirigidas a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende cualquiera (o más) de los compuestos anteriores y un soporte aceptable farmacéuticamente. En algunas modalidades, la

composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras modalidades, la composición farmacéutica está formulada para inyección. En más modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto según se revela en el presente documento y un agente terapéutico adicional (*por ejemplo,* agente anticáncer). Ejemplos no taxativos de los agentes terapéuticos son descritos en el presente documento más adelante.

Rutas adecuadas de administración incluyen no taxativamente, administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Adicionalmente, únicamente a modo de ejemplo, la distribución parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosa, intramedulares, así como intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática e intranasal.

En ciertas modalidades, un compuesto según se describe en el presente documento es administrado de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de liberación prolongada o una formulación de liberación sostenida. En modalidades específicas, se administran formulaciones de actuación larga mediante implantes (por ejemplo subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras modalidades, el

fármaco se distribuye en un sistema de distribución de fármacos por objetivos, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de un órgano. En las modalidades, los liposomas están dirigidos selectivamente a un órgano y son absorbidos por el órgano. En otras modalidades, el compuesto según se describe en el presente documento es proporcionado en forma de formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras modalidades adicionales, el compuesto descrito en el presente documento es administrado tópicamente.

Los compuestos de conformidad con la invención son eficaces en una gama de dosis amplia. Por ejemplo, en el tratamiento de adultos humanos, dosis desde 0.01 hasta 1000 mg, desde 0.5 hasta 100 mg, desde 1 hasta 50 mg por día y desde 5 hasta 40 mg por día son ejemplos de dosis usadas en algunas modalidades. Una dosis ejemplo es 10 a 30 mg por día. La dosis exacta depende de la ruta de administración, la forma en las cuales el compuesto es administrado, el sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico tratante.

En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado en una dosis sencilla. Normalmente, la administración se realiza por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, a objeto de introducir rápidamente el agente. Sin

embargo, otras rutas se usan según corresponda. Se puede usar una dosis sencilla de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

En algunas modalidades, se administra un compuesto de la invención en dosis múltiples. En algunas modalidades, la dosis es aproximadamente una, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. En otras modalidades, la dosis es aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez por semana o un día por medio. En otra modalidad un compuesto de la invención y otro agente son administrados juntos aproximadamente una vez por día hasta aproximadamente 6 veces por día. En otra modalidad la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra modalidad adicional, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, se logran y mantienen dosis continuas según sea necesario.

La administración de los compuestos de la invención puede continuar tanto como sea necesario. En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días. En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 días. En algunas modalidades, un compuesto de la invención es administrado

crónicamente sobre una base permanente, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son administrados en dosis. Es conocido en la tecnología que debido a las variaciones de un sujeto a otro en cuanto a la farmacocinética del compuesto, la individualización del régimen de dosis es necesaria para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto de la invención puede hallarse mediante experimentación por rutina a la luz de la presente revelación.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados como composiciones farmacéuticas. En modalidades específicas, se formulan las composiciones farmacéuticas de una manera convencional usando uno o más soportes aceptables fisiológicamente que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para obtener preparaciones que se puedan usar desde el punto de vista farmacéutico. La formulación correcta depende de la ruta de administración escogida. Cualquier técnica, soporte y excipiente aceptable farmacéuticamente puede ser adecuado para formular las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Co., Easton, Pennsilvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Se proporcionan el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la estructura (I) y diluyente(s), excipiente(s) o soporte(s) aceptable farmacéuticamente. En ciertas modalidades, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las cuales compuestos de la estructura (I) son mezclados con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. Abarcadas en el presente documento están todas las combinaciones de activos establecidos en la sección de terapias de combinación más adelante y en toda la revelación. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la estructura (I).

Una composición farmacéutica, según se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de la estructura (I) con otros componentes químicos, como por ejemplo soportes, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas modalidades, la puesta en práctica de

los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, cantidad eficaz terapéuticamente de compuestos de la estructura (I) en el entendido de que en el presente documento son administrados en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o estado médico a tratar. En modalidades específicas, el mamífero es un ser humano. En ciertas modalidades, la cantidad eficaz terapéuticamente varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en el presente documento se usan de manera sencilla o combinada con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una modalidad, uno o más compuestos de la estructura (I) son formulados en una solución acuosa. En modalidades específicas, la solución acuosa se selecciona de, únicamente a modo de ejemplo, una solución amortiguadora compatible fisiológicamente, como por ejemplo solución de Hank, solución de Ringer o solución amortiguadora de solución salina fisiológica. En otras modalidades, uno o más compuestos de la estructura (I) es/son formulados para administración transmucosa. En modalidades específicas, las formulaciones transmucosas incluyen penetrantes que son apropiados a la barrera a permear. En otras modalidades adicionales en donde los compuestos descritos en el presente documento son formulados para otras inyecciones parenterales, las

formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En modalidades específicas, las soluciones incluyen soluciones amortiguadores y/o excipientes compatibles fisiológicamente.

En otra modalidad, los compuestos descritos en el presente documento son formulados para administración oral. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan combinando los compuestos activos con, por ejemplo, soportes o excipientes aceptables farmacéuticamente. En diversas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados en formas de dosis oral que incluyen, únicamente a modo de ejemplo, tabletas, polvos, píldoras, grageas, capsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, compuestos acuosos, suspensiones y otros semejantes.

En ciertas modalidades, se obtienen preparaciones farmacéuticas para el uso oral mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, triturando opcionalmente la mezcla obtenida y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, de así desearlo, para obtener los núcleos de las tabletas o grageas. Son excipientes adecuados, en particular, rellenos como por ejemplo azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como por ejemplo: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de

tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilometilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros como por ejemplo: polivinilopirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En modalidades específicas, se agregan opcionalmente agentes desintegradores. Los agentes desintegradores incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio croscarmelosa reticulado, polivinilopirrolidona, agar o ácido alginico o una sal del mismo como por ejemplo alginato de sodio.

En una modalidad, formas de dosis, como por ejemplo núcleos de grageas y tabletas, son proporcionadas con una o más de una cubierta adecuada. En modalidades específicas, se usan soluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma de dosis. Las soluciones de azúcar, que opcionalmente contienen componentes adicionales, como por ejemplo únicamente a modo de ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilopirrolidona, gel carbopol, glicol polietilénico y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente. Se agregan materias colorantes y/o pigmentos opcionalmente a los recubrimientos con fines de identificación. De manera adicional, las materias colorantes y/o pigmentos se usan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activas.

En ciertas modalidades, cantidades eficaces terapéuticamente de como mínimo uno de los compuestos descritos

en el presente documento están formuladas como otras formas de dosis oral. Formas de dosis orales incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas suaves selladas de gelatina y un plastificante, como por ejemplo glicerol o sorbitol. En modalidades específicas, las capsules duras contienen los ingredientes activos en una mezcla con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, únicamente a modo de ejemplo, lactosa, aglomerantes como por ejemplo almidones y/o lubricantes como por ejemplo talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En otras modalidades, cápsulas suaves, contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Líquidos adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo, uno o más aceite graso, parafina líquida o glicol polietilénico líquido. Adicionalmente, se agregan opcionalmente estabilizadores.

En otras modalidades, cantidades eficaces terapéuticamente de como mínimo uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración bucal o sublingual. Formulaciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen, únicamente a modo de ejemplo, tabletas, píldoras o geles. En otras modalidades adicionales, los compuestos descritos en el presente documento son formulados para inyección parenteral, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección de bolo o infusión continua. En modalidades específicas, formulaciones para inyección se

presentan en forma de dosis unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en envases de dosis múltiple. Los conservadores son agregados, opcionalmente, a las formulaciones de inyección. En otras modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas son formuladas en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral opcionalmente contienen agentes formulatorios como por ejemplo agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. En modalidades específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En modalidades adicionales, suspensiones de los compuestos activos (por ejemplo, compuestos de la estructura (I)) son preparados como suspensiones para inyección aceitosa apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados a usar con las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento incluyen, únicamente a modo de ejemplo, aceites grasos como por ejemplo aceite de ajonjolí o ésteres de ácido graso sintéticos, como por ejemplo etil oleato o triglicéridos o liposomas. En ciertas modalidades específicas, las suspensiones de inyección acuosas contienen sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo sodio carboximetil celulosa, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizadores o

agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. De forma alternativa, en otras modalidades, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con vehiculos adecuados, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógeno, antes de usa.

En otras modalidades adicionales, los compuestos de la estructura (I) se administran tópicamente. Los compuestos descritos en el presente documento están formulados como una variedad de composiciones administrables tópicamente, como por ejemplo soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos. Las composiciones farmacéuticas opcionalmente contienen solubilizadores, estabilizadores, agentes de refuerzo de tonicidad, soluciones reguladoras y conservadores.

En otras modalidades, los compuestos de la estructura (I) están formulados para administración transdérmica. En modalidades específicas, las formulaciones transdérmicas trabajan con dispositivos de distribución transdérmica y parches de distribución transdérmica y pueden ser emulsiones lipofilicas o soluciones acuosas amortiguadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En diversas modalidades, los parches se construyen para la distribución continua, pulsátil o por demanda de agentes farmacéuticos. En modalidades adicionales, la distribución transdérmica de los

compuestos de la estructura (I) se logra por medio de parches iontoforéticos y otros semejantes. En ciertas modalidades, los parches transdérmicos proporcionan distribución controlada de los compuestos de la estructura (I). En modalidades específicas, la velocidad de absorción es disminuida a través de membranas controladoras de velocidad o mediante la captura del compuesto dentro de una matriz o gel de polímero. En modalidades alternativas, se usan reforzadores de absorción para incrementar la absorción. Los reforzadores de absorción o soportes incluyen solventes aceptable farmacéuticamente absorbibles que apoyan el paso a través de la piel. Por ejemplo, en una modalidad, los dispositivos transdérmicos están en forma de apósito que comprende una pieza de respaldo, un deposito que contiene el compuesto opcionalmente con soportes, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para distribuir el compuesto hacia la piel del receptor a una velocidad controlada y determinada previamente durante un período prolongado y medios que fijen el dispositivo a la piel.

En otras modalidades, los compuestos de la estructura (I) están formulados para administración por inhalación. Diversas formas adecuadas para administración por inhalación incluyen no taxativamente, aerosoles, nieblas o polvos. Composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de la estructura (I) se distribuyen cómodamente en forma de aerosol de paquetes a presión o un nebulizador, con el uso de

propulsores adecuados (*por ejemplo,* diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados). En modalidades específicas, la unidad de dosis de un aerosol presurizado es determinada proporcionando una válvula para distribuir una cantidad medida. En ciertas modalidades, cápsulas y cartuchos, por ejemplo, únicamente a modo de ejemplo, de gelatina para usar en un inhalador o insuflador se formulan con un contenido de mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada como por ejemplo lactosa o almidón.

En otras modalidades adicionales, los compuestos de la estructura (I) están formulados en composiciones rectales como por ejemplo enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de jalea, o enemas de retención, que contiene bases de supositorio convencional, como por ejemplo manteca de coco u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos como por ejemplo polivinilopirrolidona, PEG y otros semejantes. En formas de supositorio de las composiciones, una cera de bajo punto de fusión como por ejemplo, no taxativamente, una mezcla de glicéridos de ácido graso, opcionalmente se funde primero en combinación con manteca de cacao.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas están formuladas de cualquier manera convencional que usa uno o más soportes aceptables

fisiológicamente que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse desde el punto de vista farmacéutico. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Cualesquiera técnicas, soportes y excipientes adecuados aceptables farmacéuticamente pueden usarse opcionalmente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la estructura (I) se fabrican de manera convencional, como por ejemplo, únicamente a modo de ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulado, captura o compresión.

Composiciones farmacéuticas incluyen como mínimo un soporte, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente y como mínimo un compuesto de la estructura (I), descrita en el presente documento como ingrediente activo. El ingrediente activo está en forma de ácido libre o de base libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente. Adicionalmente, los métodos y composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (denominadas también polimorfas), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en el presente documento están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento.

Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento abarcan formas sin solvatar así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables como por ejemplo agua, etanol y otros semejantes. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento se consideran también revelados en el presente documento. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas opcionalmente incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, soportes, adyuvantes, como por ejemplo agentes preservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, soluciones reguladoras y/o otras sustancias valiosas terapéuticamente.

Métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen la formulación de los compuestos con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, para formar un solido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen no taxativamente, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en los cuales un compuesto es disuelto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelos o nanopartículas que comprenden un compuesto según se revela en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen no taxativamente, geles, suspensiones y cremas. La forma de las

composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen soluciones o suspensiones liquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en un líquido antes del uso o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias no tóxicas, sustancias auxiliares, como por ejemplo agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores de pH y así sucesivamente.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende como mínimo un compuesto de la estructura (I) toma ilustrativamente la forma de un líquido donde los agentes están presentes en la solución, en suspensión o ambos. Normalmente cuando la composición es administrada como una solución o suspensión está presente una primera porción del agente presente en la solución y una segunda porción del agente presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz liquida. En algunas modalidades, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras modalidades, la composición líquida es acuosa.

En ciertas modalidades, suspensiones líquidas acuosas contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua como por ejemplo polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa y polímeros insolubles en agua como por ejemplo polímeros reticulados que contiene carboxilo.

Ciertas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilometacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato butilo, alginato de sodio y dextrano.

Composiciones farmacéuticas útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para reforzar la solubilidad de un compuesto de la estructura (I). El término "agente solubilizante" en general incluye agentes obtenidos en la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Ciertos noniónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, como glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, glicol polietilénico 400 y éteres de glicol.

Además, composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste de pH o agentes reguladores, incluyendo ácidos como por ejemplo acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico e hidroclórico; bases como por ejemplo hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetiloaminometano; y soluciones reguladoras como por ejemplo citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Los ácidos, bases y soluciones reguladoras están incluidos en una cantidad requerida para mantener el pH de la

composición en una gama aceptable.

Adicionalmente, composiciones útiles también incluyen opcionalmente una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la presión osmótica de la composición hasta una gama aceptable. Las sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas útiles opcionalmente incluyen uno o más conservadores para inhibir la actividad microbiana. Conservadores adecuados incluyen sustancias que contienen mercurios como por ejemplo merfeno y tiomersal; dióxido de cloruro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario como por ejemplo cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetiloamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Otras composiciones útiles adicionales incluyen uno o más tensoactivos para reforzar la estabilidad física u otros fines. Los tensoactivos noniónicos adecuados incluyen glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, polioxietileno (60) aceite de castor hidrogenado; y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilofenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Otras composiciones útiles incluyen opcionalmente

uno o más antioxidantes para reforzar la estabilidad química según corresponda. Antioxidantes adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas modalidades, composiciones de suspensión acuosa se empacan en envases de una dosis que no pueden volver a cerrarse. Como alternativa, se usan envases de dosis múltiples que pueden volver a cerrarse, en los cuales lo normal es que incluyen un conservador en la composición.

En modalidades alternativas, se usan otros sistemas de distribución para compuestos hidrofóbicos. Liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos de distribución o soportes útiles en el presente documento. En ciertas modalidades, se usan también solventes orgánicos como por ejemplo N-metilopirrolidona. En modalidades adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se distribuyen usando en sistema de liberación sostenida, como por ejemplo matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos solidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación sostenida son útiles en el presente documento. En algunas modalidades, la liberación de cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos desde una cantidad pequeña semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se usan estrategias adicionales para la estabilización de las

proteínas.

En ciertas modalidades, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes de quelación de metales, tioles que contienen compuestos y/u otros agentes de estabilización general. Ejemplos de los agentes de estabilización, incluyen no taxativamente: (a) aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2% p/v glicerol, (b) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% p/v metionina, (c) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/v monotioglicerol, (d) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM EDTA, (e) aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% p/v ácido ascórbico, (f) 0.003% a aproximadamente 0.02% p/v polisorbato 80, (g) 0.001% a aproximadamente 0.05% p/v. polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes como por ejemplo magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos en el entendido de que en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es inferior a 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%.14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%,

0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, o 0.0001% p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos de la invención es superior a 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 125% , 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, o 0.0001% p/p, p/v, o v/v.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos de la invención está en la gama desde aproximadamente 0.0001% hasta aproximadamente 50%, aproximadamente 0.001% hasta aproximadamente 40 %, aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 30%, aproximadamente 0.02% hasta aproximadamente 29%, aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 28%, aproximadamente 0.04% hasta aproximadamente 27%,

aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 26%, aproximadamente 0.06% hasta aproximadamente 25%, aproximadamente 0.07% hasta aproximadamente 24%, aproximadamente 0.08% hasta aproximadamente 23%, aproximadamente 0.09% hasta aproximadamente 22%, aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 21%, aproximadamente 0.2% hasta aproximadamente 20%, aproximadamente 0.3% hasta aproximadamente 19%, aproximadamente 0.4% hasta aproximadamente 18%, aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 17%, aproximadamente 0.6% hasta aproximadamente 16%, aproximadamente 0.7% hasta aproximadamente 15%, aproximadamente 0.8% hasta aproximadamente 14%, aproximadamente 0.9% hasta aproximadamente 12%, aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos de la invención está en la gama desde aproximadamente 0.001% hasta aproximadamente 10%, aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5%, aproximadamente 0.02% hasta aproximadamente 4.5%, aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 4%, aproximadamente 0.04% hasta aproximadamente 3.5%, aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 3%, aproximadamente 0.06% hasta aproximadamente 2.5%, aproximadamente 0.07% hasta aproximadamente 2%,

aproximadamente 0.08% hasta aproximadamente 1.5%, aproximadamente 0.09% hasta aproximadamente 1%, aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 0.9% p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es equivalente o inferior a 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, o 0.0001 g.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es superior a 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, , 0.15 g, 0.2 g, , 0.25 g, 0.3 g, , 0.35 g, 0.4 g, , 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, , 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2

g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, o 10 g.

En algunas modalidades, la cantidad de uno o más compuestos de la invención está en la gama de 0.0001–10 g, 0.0005–9 g, 0.001–8 g, 0.005–7 g, 0.01–6 g, 0.05–5 g, 0.1–4 g, 0.5–4 g, o 1–3 g.

Equipos/Artículos de Fabricación

Dirigidos al uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, se proporcionan equipos y artículos de manufactura. En algunas modalidades, los equipos comprenden un soporte, empaque o envase con compartimientos para recibir uno o más envases como por ejemplo viales, tubos y otros semejantes, cada uno de los envases comprenden uno de los elementos separados a usar en un método descrito en el presente documento. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de prueba. Los envases se fabrican con una variedad de materiales como por ejemplo vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de empaque. Los materiales de empaque a usar en productos farmacéuticos de empaque incluyen aquellos hallados en, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de empaque farmacéuticos incluyen no taxativamente, envase ampolla, botellas, tubos,

inhaladores, bombas, bolsas, viales, envases, jeringas, botellas y cualquier material de empaque adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento que se busca. Por ejemplo, el (los) envase(s) incluye(n) uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente según se revela en el presente documento. El (los) envase(s) tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo el envase es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tope perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Los equipos opcionalmente comprenden un compuesto con una descripción o etiqueta que los identifica o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un equipo incluye normalmente uno o más envases adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (como por ejemplo reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario a usar en un compuesto descrita en el presente documento. Los ejemplos no taxativos de los materiales incluyen, no taxativamente, soluciones reguladoras, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; soporte, embalajes, envase, vial y/o etiquetas de tubo que muestran el contenido e/o instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente se incluye también un conjunto de instrucciones.

Una etiqueta está opcionalmente presente en el envase o vinculada con el mismo. Por ejemplo, una etiqueta está presente en el envase cuando letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el envase propiamente el; una etiqueta está vinculada con el envase cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que además sostiene el envase, por ejemplo, como un prospecto. Adicionalmente, se usa una etiqueta para indicar el contenido a usar en una aplicación terapéutica específica. Adicionalmente, la etiqueta indica instrucciones de uso del contenido, como por ejemplo en los métodos descritos en el presente documento. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se presentan en un empaque o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosis unitaria que contiene un compuesto proporcionado en el presente documento. El paquete contiene por ejemplo láminas de metal o plástico, como por ejemplo un blíster. O, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado de instrucciones para la administración. O, el paquete o dispensador está acompañado de un aviso vinculado al envase en la forma exigida por una entidad gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, el aviso refleja la autorización de la entidad en cuanto a la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. El aviso, por ejemplo, es la etiqueta aprobada por U.S. Food and Drug Administration para

fármacos de prescripción o el prospecto del producto aprobado. En algunas modalidades, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un soporte farmacéutico compatible, se colocan en un envase apropiado y se etiquetan para el tratamiento de un estado indicado.

Métodos

La presente invención proporciona un método de inhibición de Señalización celular mediada por RAS que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos revelados en el presente documento. Se puede evaluar la inhibición de Transducción de señales mediadas por RAS y demostrarla a través de una amplia diversidad de maneras conocidas en la tecnología. Ejemplos no taxativos incluyen la observación de (a) una disminución de la actividad GTPasa de RAS; (b) una disminución de la afinidad de unión de GTP o un incremento de la afinidad de unión de GDP; (c) un incremento en K de GTP o una disminución en K de GDP; (d) una disminución de los niveles de moléculas de transducción de señalización cadena abajo en la ruta de RAS, como por ejemplo una disminución del nivel pMEK; y/o (e) una disminución de la unión del complejo RAS a las moléculas de señalización cadena abajo incluyendo no taxativamente Raf. Se pueden usar equipos y pruebas disponibles en el Mercado para determinar uno o más de los anteriores.

La invención también proporciona métodos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar estados de enfermedad, incluyendo no taxativamente estados implicados por la mutación G12C KRAS, HRAS o NRAS, mutación G12C HRAS y/o mutación G12C NRAS (*por ejemplo,* cáncer).

En algunas modalidades, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de la estructura (I) a un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el cáncer es mediado por una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C. En otras modalidades, el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de colon, poliposis vinculada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar.

En algunas modalidades la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C y si se ha determinado que el sujeto tiene la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, para administrar a todos los sujetos una dosis eficaz terapéuticamente de como mínimo un compuesto de la estructura (I) o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, tautómero, solvato, hidrato o derivado.

Los compuestos revelados inhiben fuertemente el

crecimiento celular independiente de anclaje y, en consecuencia, poseen el potencial de inhibir la metástasis de un tumor. Por lo tanto, en otra modalidad la revelación proporciona un método para inhibir la metástasis de un tumor, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos revelada en el presente documento y un soporte aceptable farmacéuticamente a un sujeto que lo necesite.

Las mutaciones KRAS, HRAS o NRAS G12C han sido además identificadas en malignidades hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan la sangre, la médula espinal y/o nodos linfáticos). Por lo tanto, ciertas modalidades están dirigidas a la administración de compuestos revelados (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesite tratamiento de una malignidad hematológica. Las malignidades incluyen no taxativamente leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos revelados en la presente pueden usarse para el tratamiento de enfermedades como por ejemplo Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mielogenosa Aguda (AML), Leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de las células pequeñas (SLL), Leucemia mielogenosa crónica (CML), Leucemia monocítica aguda (AMoL) y/ o otras leucemias. En otras modalidades, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas como por ejemplo todos los subtipos de linfoma de Hodgkins o linfoma de no Hodgkins.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C KRAS, HRAS o NRAS puede acometerse haciendo una evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína KRAS, HRAS o NRAS, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS o evaluando las características de una proteína mutante putativa KRAS, HRAS o NRAS. La secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humano natural es conocida en la tecnología, (por ejemplo, No. de acceso NP203524).

Los métodos de detección de una mutación en una secuencia de nucleótidos KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por las personas capacitadas en la tecnología. Estos métodos incluyen no taxativamente, pruebas de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción-reacción en cadena de la polimeRASa (PCR-RFLP), pruebas de polimorfismo de conformación de cadena sencilla - reacción en cadena de polimerasa (PCR-SSCP), pruebas PCR en tiempo real, secuenciación PCR, pruebas de amplificación PCR específica de alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, pruebas de ligadura de oligonucleótidos, pruebas de hibridación, pruebas TaqMan, pruebas de genotipo SNP, pruebas de fundido de alta resolución y análisis de biochip. En algunas modalidades, se evalúan las muestras para hallar mutaciones G12C KRAS, HRAS o NRAS mediante PCR en tiempo real. En PCR en tiempo real, se usan sondas fluorescentes

específicas para mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C. Cuando está presente una mutación, la sonda se adhiere y se detecta la fluorescencia. En algunas modalidades, la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C es identificada usando un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exon 2 y/o exon 3) en el gen KRAS, HRAS o NRAS. Esta técnica identifica todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

Los métodos de detección de una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por las personas capacitadas en la tecnología. Estos métodos incluyen no taxativamente, detección de una KRAS, HRAS o NRAS mutante que usa un agente aglutinante (por ejemplo, un anticuerpo) especifico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas y Western blotting y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS pueden usar una variedad de muestras. En algunas modalidades, se toma la muestra de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunas modalidades, se toma la muestra de un sujeto que tiene un cáncer o tumor. En algunas modalidades, la muestra es una muestra reciente de un tumor/cáncer. En algunas modalidades, la muestra es una muestra congelada de tumor/cáncer. En algunas modalidades, la muestra es una muestra impregnada en formalina-parafina-fija. En algunas modalidades, la muestra es procesada

en un lisato de célula. En algunas modalidades, la muestra es procesada en ADN o ARN.

La invención se relaciona también con un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a el mamífero una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En algunas modalidades, el método se relaciona con el tratamiento del cáncer como por ejemplo leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical de la infancia, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo, Linfoma y Sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de la apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de las células basales, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de los huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer del seno, tumores bronquiales, linfoma de burkitt, tumorcarcinoide, teratoide atípico, tumores embrionales, tumor de las células germinales, linfoma primario, cáncer del cuello uterino, cáncer infantil, cordoma, tumores cardiacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielogenosa crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craniofaringioma, linfoma de células T cutáneas, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionales, Cáncer CNS, cáncer endometrial, ependimoma,

cáncer del esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de ewing, tumor extracraneal de las células germinales, tumor extragonadal de las células germinales, cáncer de los ojos, histiocitoma fibroso de los huesos, cáncer de vesícula, cáncer gástrico, tumorcarcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinal (GIST), tumor de las células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células velludas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer renal, cáncer de la laringe, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer pulmonar, linfoma, cáncer metastásico escamoso de cuello con primario oculto, carcinoma del tracto periférico, cáncer de la boca, síndromes de neoplasia endocrina mútilple, múltiple mieloma/neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasmas mielodisplásico/mieloproliferativo, mieloma múltiple, carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de los huesos y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma de no hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer bucal, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer orofaríngeo, cáncer

ovárico, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de la paratiroides, cáncer fálico, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, primario linfoma del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) primario, cáncer de la próstata, cáncer rectal, cáncer de las células temporales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de la piel, cáncer del estómago (gástrico), cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma del tejido blando, Linfoma de las células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico y tirmoma, cáncer de tiroides, cáncer de las células temporales de la pelvis renal y uretra, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de la uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar o cáncer inducido por virus. En algunas modalidades, el método se relaciona con el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso como por ejemplo hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo soriasis), restenosis o hipertrofia de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

En ciertas modalidades particulares, la invención se relaciona con métodos para el tratamiento de cáncer pulmonar, los métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que comprende los mismos) a un sujeto

que lo necesite. En ciertas modalidades el cáncer pulmonar es un carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), por ejemplo adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células escamosas o carcinoma pulmonar de células grandes. En otras modalidades, el cáncer pulmonar es un carcinoma pulmonar de células pequeñas. Otros tipos de cáncer pulmonar tratables con los compuestos revelados incluyen no taxativamente, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas no diferenciados.

Los sujetos que pueden ser tratados con compuestos de la invención, o sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado de los compuestos, de conformidad con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, sujetos diagnosticados con leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical de la infancia, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo, Linfoma y Sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de la apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de las células basales, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de los huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer del seno, tumores bronquiales, linfoma de burkitt, tumorcarcinoide, teratoide atípico, tumores embrionales, tumor de las células germinales, linfoma primario, cáncer del cuello uterino, cáncer infantil, cordoma, tumores cardiacos, leucemia linfocítica

crónica (CLL), leucemia mielogenosa crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craniofaringioma, linfoma de células T cutáneas, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionales, Cáncer del CNS, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer del esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de ewing, tumor extracraneal de las células germinales, tumor extragonadal de las células germinales, cáncer de los ojos, histiocitoma fibroso de los huesos, cáncer de vesícula, cáncer gástrico, tumorcarcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinal (GIST), tumor de las células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células velludas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer renal, cáncer de la laringe, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer pulmonar, linfoma, cáncer metastásico escamoso de cuello con primario oculto,carcinoma del tracto periférico, cáncer de la bocasíndromes de neoplasia endocrina mútilple, múltiple mieloma/neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasmas mielodisplásico/mieloproliferativo, mieloma múltiple, carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso de los huesos maligno y osteosarcoma,

cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma de no hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer bucal, cáncer de los labios y de la cavidad bucal, cáncer orofaríngeo, cáncer ovárico, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de la paratiroides, cáncer fálico, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central (CNS) primario, cáncer de la próstata, cáncer rectal, cáncer de las células temporales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de la piel, cáncer del estómago (gástrico), cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma del tejido blando, Linfoma de las células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico y tirmoma, cáncer de tiroides, cáncer de las células temporales de la pelvis renal y uretra, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de la uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, vulvar cáncer o cáncer inducido por virus. En algunas modalidades los sujetos que son tratados con los compuestos de la invención incluyen sujetos diagnosticados con trastornos hiperproliferativos no cancerosos como por ejemplo hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención proporciona además métodos de

modulación de la actividad de una proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C poniendo en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. La modulación puede hacerse inhibiendo o activando la actividad de la proteína. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína al poner en contacto la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en solución. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C al poner en contacto una célula, tejido, órgano que expresa la proteína de interés. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína en el sujeto incluyendo no taxativamente roedores y mamíferos (por ejemplo, humanos) administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En algunas modalidades, el porcentaje de modulación excede 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%. En algunas modalidades, el porcentaje de inhibición excede 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%.

En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad KRAS, HRAS o NRAS G12C en una célula al poner en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en la célula. En algunas

modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un tejido al poner en contacto el tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el tejido. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un organismo al poner en contacto el organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el organismo. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un animal al poner en contacto el animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el animal. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un mamífero al poner en contacto el mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el mamífero. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos de inhibición de actividad KRAS, HRAS o NRAS G12C en un ser humano al poner en contacto el ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en el ser humano. La presente invención proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por actividad de KRAS,

HRAS o NRAS G12C en un sujeto que necesite el tratamiento.

La presente invención también proporciona métodos para terapias de combinación en los cuales se usa un agente conocido para modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso yuxtaponer conjuntos de enzimas objetivo, en combinación con un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo. En un aspecto, la terapia incluye no taxativamente la combinación de uno o más compuestos de la invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento de radiaciones, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En la tecnología se conocen numerosos productos de quimioterapia y los mismos pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención. En algunas modalidades, el producto quimoterapéutico es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores micóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomeRASa, modificadores de respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis y antiandrógenos.

Ejemplos no taxativos son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas

no péptidos como por ejemplo Gleevec® (Imatinib Mesilate), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y Adriamicina así como una cantidad de agentes quimioterapéuticos. Ejemplos no taxativos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes de alquilación como por ejemplo tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXANTM); alquilo sulfonatos como por ejemplo busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas como por ejemplo benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etiloeniminas y metiloamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetiloolomelamina; mostazas de nitrógeno como por ejemplo clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, mecloretamina óxido hidrocloruro, melfalan, novembichin, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosúreas como por ejemplo carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como por ejemplo aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, CasodexTM, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicinas, ácido micofenolico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina,

quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como por ejemplo metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico como por ejemplo denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como por ejemplo fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina como por ejemplo ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos como por ejemplo calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales como por ejemplo aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reconstituyente de ácido fólico como por ejemplo ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido de aminolevulinico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato; etoglucid de elliptinio; nitrato de galio; hidroxiúrea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilohidrazida; procarbazina; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazonico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietiloamina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel

(TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales aceptables farmacéuticamente, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. También se incluye como acondicionadores celulares quimioterapéuticos los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores como por ejemplo antiestrógenos incluyendo por ejemplo tamoxifen, (NolvadexTM), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifen, trioxifeno, queoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos como por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucil; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como por ejemplo cisplatina y carboplatina; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecin-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomeRASa RFS 2000; difluorometiloornitina (DMFO). En los casos que se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en combinación con fármacos anticáncer de frecuente prescripción, como por ejemplo Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab,

Acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alpharadin, Alvocidib, 3-Aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, Amonafida, Anthracenediona, Anti-CD22 inmunotoxinas, Antineoplasicas, hierbas antitumorigénicas, Apaziquona, Atiprimod, Azatioprina, Belotecan, Bendamustina, BIBW 2992, Biricodar, Brostallicin, Briostatina, Butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), Calyculin, agentes antineoplásticos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, Discodermolida, Elsamitrucina, Enocitabina, Epotilona, Eribulin, Everolimus, Exatecano, Exisulind, Ferruginol, Forodesina, Fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, Imexon, Imiquimod, Indolocarbazol, Irofulven, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomida, Lucantona, Lurtotecan, Mafosfamida, Mitozolomida, Nafoxidina, Nedaplatin, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Pawpaw, Pixantrona, inhibidor de Proteasoma, Rebeccamicina, Resiquimod, Rubitecan, SN-38, Salinosporamida A, Sapacitabina, Stanford V, Swainsonine, Talaporfin, Tariquidar, Tegafur-uracilo, Temodar, Tesetaxel, tetranitrato de Triplatina, Tris(2-cloroetil)amina, Troxacitabina, Uramustina, Vadimezan, Vinflunina, ZD6126 o Zosuquidar.

Esta invención se relaciona además con un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, en combinación con terapia de radiaciones para inhibir el crecimiento celular

anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas de administración de la terapia de radiaciones son conocidas en la tecnología y estar técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse según se describe en el presente documento.

La terapia de radiaciones puede ser administrada a través de uno de varios métodos o una combinación del Métodos, incluyendo no taxativamente terapia de haz externo, terapia de radiaciones internas, implantes de radiación, radiocirugía estereotáctica, terapia de radiaciones sistémica, radioterapia y braquiterapia permanente o temporal intersticial. El término "braquiterapia," según se usa en el presente documento, se refiere a la terapia de radiaciones distribuida mediante un material radiactivo confinado espacialmente introducido en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende incluir no taxativamente la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, A-211, I-131, I-125 y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radioactivos de Lu). Fuentes de radiación adecuadas para el uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no taxativo, la fuente de radiación puede ser un radio nucleído, como por ejemplo I-125, I-131 yb-169, Ir-192

en forma de fuente sólida, I-125 en forma de fuente sólida u otros radionucleidos que emiten fotones, beta partículas, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho a partir de cualquier solución de radionucleido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131 o un fluido radioactivo que se puede producir usando un compuesto acuoso de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionucleidos sólidos, como por ejemplo Au-198, Y-90. Más aún, los radionucleidos (s) pueden incorporarse en un gel o en microesferas radioactivas.

Sin ceñirse a una teoría en particular, los compuestos de la presente invención pueden hacer que células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiaciones a objeto de eliminar y/o inhibir el crecimiento de las células. Por lo tanto, esta invención se relaciona además con un método para sensibilizar células anormales en un mamífero al tratamiento con radiaciones el cual comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, cantidad eficaz para sensibilizar células anormales ante el tratamiento con radiaciones. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse de conformidad con el medio para establecer cantidades eficaces de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogenesis, transducción de señales inhibidores, agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis o inhibidores de autofagia.

Los agentes antiangiogenesis, como por ejemplo inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteinasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloprotienasa 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenoasa 11), pueden usarse en conjunto con un compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas según se describe en el presente documento. Los agentes antiangiogenesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores útiles de metaloproteinasa de matriz son descritos en WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea No. 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea No. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de

agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606,046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931,788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT No. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea No. 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente de Gran Bretaña No. 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional en Estados Unidos No. 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente Estadounidense 5,863,949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente Estadounidense 5,861,510 (expedida el 19 de enero de 1999) y Publicación de Patente Europea 780,386 (publicada el 25 de junio de 1997), todas las cuales se incorporan en su totalidad al presente documento mediante referencia. Se prefieren aquellos inhibidores MMP-2 y MMP-9 que tienen poca o ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Más preferiblemente, se seleccionan aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en relación con otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-ll, MMP-12, y MMP-

13). Algunos ejemplos específicos de MMP inhibidores útiles en la invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los inhibidores de autofagia incluyen no taxativamente cloroquina, 3-metiloadenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de autofagia las cuales inhiben fosfatasas de proteína de tipo 2A o tipo 1, análogos de cAMP y fármacos que elevan niveles de cAMP como por ejemplo adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósido y vinblastina. Adicionalmente, también puede usarse antisentido o siRNA que inhibe la expresión de proteínas incluyendo no taxativamente a ATG5 (la cual está implicada en autofagia).

La invención se relaciona también con un método de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo o un marcado isotópicamente derivado del mismo y el uso de cantidad de uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Agentes de ejemplo para el uso en aplicaciones de enfermedad cardiovascular son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos,

por ejemplo, estreptoquinasa, uroquinasa, activador tisular del plasminogeno (TPA) y complejo activador de plasminógeno-estreptoquinasa anisoilada (APSAC), agentes antiplaquetas, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos de bloqueo de canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes de alquilación, agentes de intercalación, factores de modulación del crecimiento como por ejemplo interleuquinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneros de factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos y otros agentes que pueden modular el tono de los vasos capilares, función, arteriosclerosis y la respuesta de curación ante la lesión de vasos u órganos posterior a intervención. Se pueden incluir también antibióticos en combinaciones o recubrimientos abarcados por la invención. Más aún, se puede usar un recubrimiento para efectuar una distribución terapéutica focalmente dentro de la pared de vasos. Mediante la incorporación del agente active en un polímero hinchable, el agente activo se libera después del hinchamiento del polímero.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados o son administrados

en conjunto con barreras de tejido líquidas o sólidas denominadas también lubricantes. Ejemplos de barreras de tejido incluyen no taxativamente, polisacáridos, poliglicanos, seprafilm, interceed y ácido hialurónico.

En algunas modalidades, los medicamentos que son administrados en conjunto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado útil para ser distribuido mediante inhalación por ejemplo, analgesicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, cetotifen o nedocromil; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, triamcinolona acetonida o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, feniloefrina, fenilopropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (−)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinilo)etoxi]hexilo]-amino]metilo]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinergicos por ejemplo, ipratropio,

atropina o oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas por ejemplo, aminofilina, heofilinato de colina, lisina ofilinato o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagon. Resultará claro a la persona capacitada en la tecnología que, según sea apropiado, los medicamentos se usan en forma de sales (por ejemplo, como metal de alcali o sales de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) a objeto de optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen no taxativamente agentes según se describe anteriormente, terapia de radiaciones, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, androgenos, hormona adrenocorticotropica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglicemicos orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan la calcificación y la formación de hueso: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas como por ejemplo vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas solubles en grasa, vitaminas

A, K y E, factores de crecimiento, citoquinas, quemoquinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico; agentes de anticolinesteRASa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autonómicos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos y agonistas o antagonistas de receptor adrenérgico; y agonistas y antagonistas de receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos pueden incluir también agentes para el dolor y la inflamación, como por ejemplo antagonistas de histamina e histamina, antagonistas de bradiquinina y bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias de lípidos generadas por la biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrane, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxígenoasa inducible, inhibidores selectivos de los ciclooxígenoasa-2 inducibles, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citoquinas que median actuaciones recíprocas que participan en respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lipidos, eicosanoides, agonistas β-adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metiloxantinas, bloqueadores de canales de

sodio, agonistas de receptores opioides, bloqueadores de canales de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrieno.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan la conservación renal de agua, rennina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocardiaca, agentes anti-hipertensivos, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de receptor β-adrenérgico, agentes para el tratamiento de hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para el control de acidez gástrica, agentes para el tratamiento de ulceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofageal, agentes procinéticos, antiemeticos, agentes usados en el síndrome de intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para el estreñimiento, agentes usados para la enfermedad del intestino inflamatorio, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la enfermedad pancreática. Los agentes terapéuticos usados para tratar infecciones por protozoarios, fármacos usados para tratar Malaria, Amibiasis, Giardiasis, Tricomoniasis, Tripanosomiasis y/o Leishmaniasis y/o fármacos usados en la

quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol quinolonas y agentes para infecciones del tracto urinario, penicillinas, cefalosporinas y otros, antibióticos β-lactamo, un agente que comprende un aminoglicósido, inhibidores de la síntesis de proteína, fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad de complejo de micobacterium avium y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales incluyendo agentes nonretrovirales y agentes antiretrovirales.

Ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención incluyen no taxativamente anticuerpos antireceptor de tirosina quinasa (cetuximab, panitumumab, tRAStuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos como por ejemplo alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Más aún, agentes terapéuticos usados para inmunomodulación, como por ejemplo inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerogenos e inmunoestimulantes están contemplados por los métodos del presente documento. Adicionalmente, los agentes terapéuticos que actúan en la sangre y los órganos formadores de sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetas.

Para tratar el carcinoma renal, es posible combinar un compuesto de la presente invención con sorafenib y/o avastina. Para tratar un trastorno endometrial, es posible combinar un compuesto de la presente invención con doxorubincin, taxotere (taxol) y/o cisplatina (carboplatina). Para tratar el cáncer ovárico, es posible combinar un compuesto de la presente invención con cisplatin (carboplatin), taxotere, doxorubincin, topotecano y/o tamoxifen. Para tratar el cáncer del seno, es posible combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, tarceva, lapatinib, PD0325901, avastina, herceptina, OSI-906 y/o OSI-930. Para tratar cáncer pulmonar, es posible combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina, cisplatin, pemetrexed, Tarceva, PD0325901 y/o avastina.

Agentes terapéuticos adicionales que pueden ser combinados con un compuesto de la invención pueden ser consultados en Goodman y Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics” Décima Edición, Hardman, Limbird y Gilman o Physician’s Desk Reference, ambos incorporados en su totalidad al presente documento mediante referencia.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes revelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo del

estado a tratar. Por ende, en algunas modalidades uno o más compuestos de la invención son coadministrados con otros agentes según se describe anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento son administrados con el segundo agente simultáneamente o separadamente. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosis, administración simultánea en formas de dosis separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden ser formulados juntos en la misma forma de dosis y administrados simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden suministrarse simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención puede ser administrado apenas seguido por cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En algunas modalidades del protocolo de administración separado, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente son administrados con un tiempo intermedio de pocos minutos, pocas horas o pocos días.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a

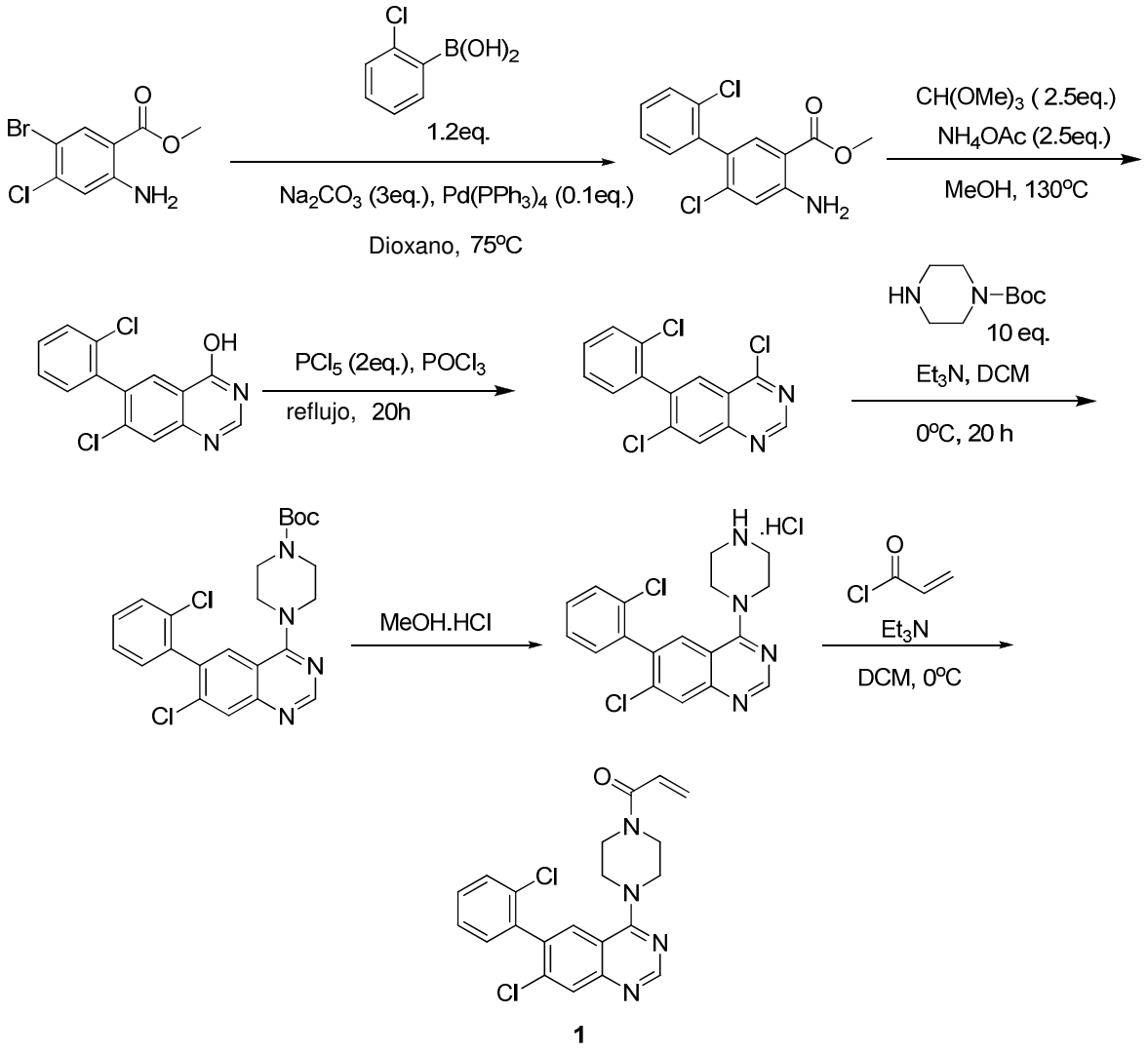
continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y métodos de preparación de los compuestos. Queda entendido que el alcance de la presente invención no está limitado por el alcance de los ejemplos y preparaciones siguientes. En los ejemplos siguientes y a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, las moléculas con un solo centro quiral, salvo que se observe de otro modo, existen como mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, salvo que se observe de otro modo, existen como mezcla racémica de diastereómeros. Se pueden obtener enantiómeros/diastereomeros sencillos mediante métodos conocidos por las personas capacitadas en la tecnología.

Ejemplos

Se proporcionan los ejemplos siguientes a modo de ejemplo. Se prepararon otros compuestos de la estructura (I) de conformidad con los procedimientos generales siguientes según se indica en la Tabla 1.

EJEMPLO 1

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**1**)



1

Se preparó el Compuesto 1 de conformidad con el Método A según se describe a continuación:

Metil 2-amino-5-(2-clorofenil)-4-clorobenzoato

Una mezcla de ácido metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (1.2 g, 4.54 mmol), 2-clorofenilborónico (0.85 g, 5.44 mmol), Na_2CO_3 (1.44 g, 13.61 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.52 g, 0.45 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (6 mL) fue llevada a agitación a 75ºC en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió

el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente (RT) y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/petróleo = 8 : 1) para obtener el producto deseado (1.22 g, 91% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-ol

Una mezcla de metil 2-amino-5-(2-clorofenil)-4-clorobenzoato (342 mg, 1.16 mmol), $CH(OMe)_3$ (306 mg, 2.89 mmol) y NH_4OAc (223 mg, 2.89 mmol) en MeOH (1 mL) en un tubo cerrado herméticamente fue llevada a agitación a 130°C durante 4.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con DCM y MeOH (40 : 1) para obtener el producto deseado (277 mg, 82% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 289.2 $[M - H]^-$.

4,7-Dicloro-6-(2-clorofenil)quinazolina

Una mezcla de 7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-ol (277 mg, 0.95 mmol), PCl_5 (397 mg, 1.90 mmol) y $POCl_3$ (16 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 20 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.19 g) en forma de aceite oscuro el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-Butil-4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 4,7-Dicloro-6-(2-clorofenil)quinazolina (1.19 g) fue agregado a la mezcla de *terc-butil* piperazin-1-carboxilato (5 g, 26.9 mmol) y Et_3N (7.76 g, 76.8 mmol) en DCM (200 mL) a 0 °C y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a la misma temperatura durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua (500 mL) y salmuera (100 mL y seguidamente se agregó diclorometano (DCM) (200 mL). Se filtró la mezcla a través de papel de filtro. Se separó la capa orgánica, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con DCM y MeOH (30 : 1) para obtener el producto deseado (184 mg, 42% de rendimiento, 2 pasos) en forma de aceite amarillo claro. ESI-MS *m/z*: 459.3 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

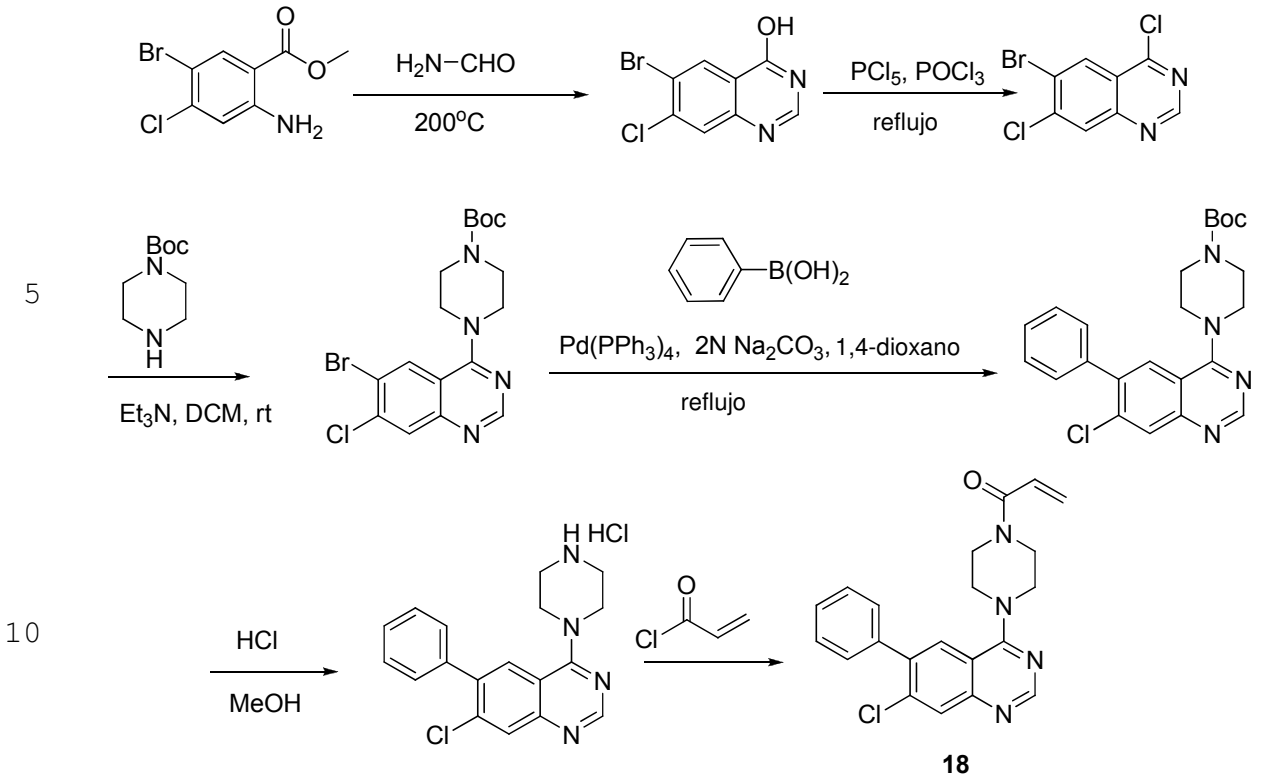
Una mezcla de tertbutilo-4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (184 mg, 0.40 mmol) y HCl en MeOH (20 mL) fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (176 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (1)

El crudo obtenido anteriormente 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (176 mg) fue disuelto en Et_3N (450 mg, 4.45 mmol) y DCM (30 mL) y enfriado hasta 0°C, cloruro de acrilolilo (44 mg, 0.49 mmol) en DCM (50 mL) fue agregado a la mezcla. Se permitió que la mezcla obtenida se calentara hasta RT y se realizó agitación a RT durante 1.5 h. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con DCM y MeOH (30 : 1) para obtener el producto deseado (82 mg, 50% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido amarillo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 413.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**18**)



Se preparó el Compuesto 18 de conformidad con el Método B según se describe a continuación:

6-Bromo-7-cloroquinazolin-4-ol

Una mezcla de metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (1 g, 3.95 mmol) y NH_2CHO (20 mL) fue llevada a agitación a 200°C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se apagó con agua. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración se realizó el secado *in vacuo* para obtener el producto deseado (669 mg, 66% de rendimiento) en forma de sólido marrón.

6-Bromo-4,7-Dicloroquinazolina

Una mezcla de 6-bromo-7-cloroquinazolin-4-ol (669 mg, 2.59 mmol), PCl_5 (1.6 g, 7.78 mmol) y $POCl_3$(15 mL) fue

llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado en forma de aceite oscuro el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-Butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 6-bromo-4,7-Dicloroquinazolina fue agregado a la mezcla de terc-butil piperazin-1-carboxilato (4.82 g, 25.9 mmol) y Et_3N (2.62 g, 25.9 mmol) en DCM (70 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h y seguidamente fue enfriada bruscamente con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con DCM, se lavó con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con etil acetato y éter de petróleo (4: 1) para obtener el producto deseado (631 mg, 57% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido amarillo. ESI-MS *m/z* : 429.3 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de *terc*-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.47 mmol), ácido fenilborónico (115 mg, 0.94 mmol), solución Na_2CO_3

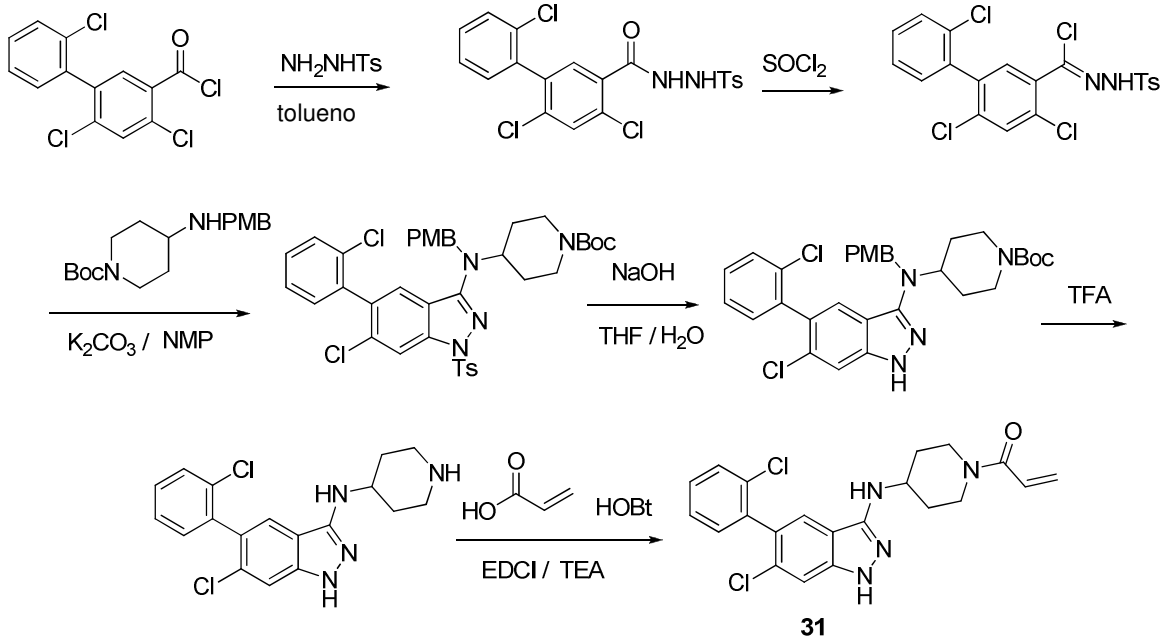
(2.0 M, 0.71 mL, 1.41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (109 g, 0.094 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato y seguidamente se lavó con H_2O y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice realizando elución con etil acetato y éter de petróleo (1 : 4) para obtener el producto deseado (120 mg, 60% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. ESI-MS *m/z* : 425.4 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de *terc-butil* 4-(7-cloro-6-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 5H), 6.58 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.4, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 379.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 3

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (**31**)



Se preparó el Compuesto 31 de conformidad con el Método C según se describe a continuación:

4-metil-N'-(2',4,6-triclorobifenilcarbonil)bencensulfonohidrazida

A una solución agitada de 2',4,6-triclorobifenil-3-carbonil cloruro (5.5 g) en tolueno a RT, se agregó NH_2NHTs (3.8 g, 20.3 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 75°C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante filtración, se realizó el secado *in vacuo* para obtener el producto deseado (6 g, 75% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

cloruro de 2',4,6-Tricloro-N'-tosilbifenil-3-carbohidrazonoil

Una solución de 4-metil-N'-(2',4,6-triclorobifenilcarbonil)bencensulfonohidrazida (2.3 g, 4.5

mmol) en $SOCl_2$ (5.8 g, 45 mmol) fue llevada a agitación a 75°C durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó éter de petróleo. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 1 h. Se recogió el precipitado mediante filtración se realizó el secado *in vacuo* para obtener el producto deseado (1.6 g, 67% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc-Butil 4-((6-cloro-5-(2-clorofenil)-1-tosil-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato

A una solución agitada de 2',4,6-tricloro-N'-tosilbifenil-3-carbohidrazonoil cloruro (1.6 g, 3.4 mmol) en 100 mL de NMP a RT, se agregó terc-butil 4-(4-metoxibencilamino)piperidin-1-carboxilato (1.1 g, 3.4 mmol) seguido de K_2CO_3 (1.4 g, 10.2 mmol). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a 40°C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1 – 20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (550 mg, 23% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc-butil 4-((6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butil 4-((6-cloro-5-

(2-clorofenil)-1-tosil-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato (550 mg, 0.75 mmol) en THF (20 mL) y agua (5 mL) a RT, se agregó NaOH (75 mg, 1.87 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo de un día para otro. La mezcla de reacción fue enfriada hasta RT y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1 – 10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (100 mg, 23% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 581.5 $[M + H]^+$.

6-Cloro-5-(2-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-amina

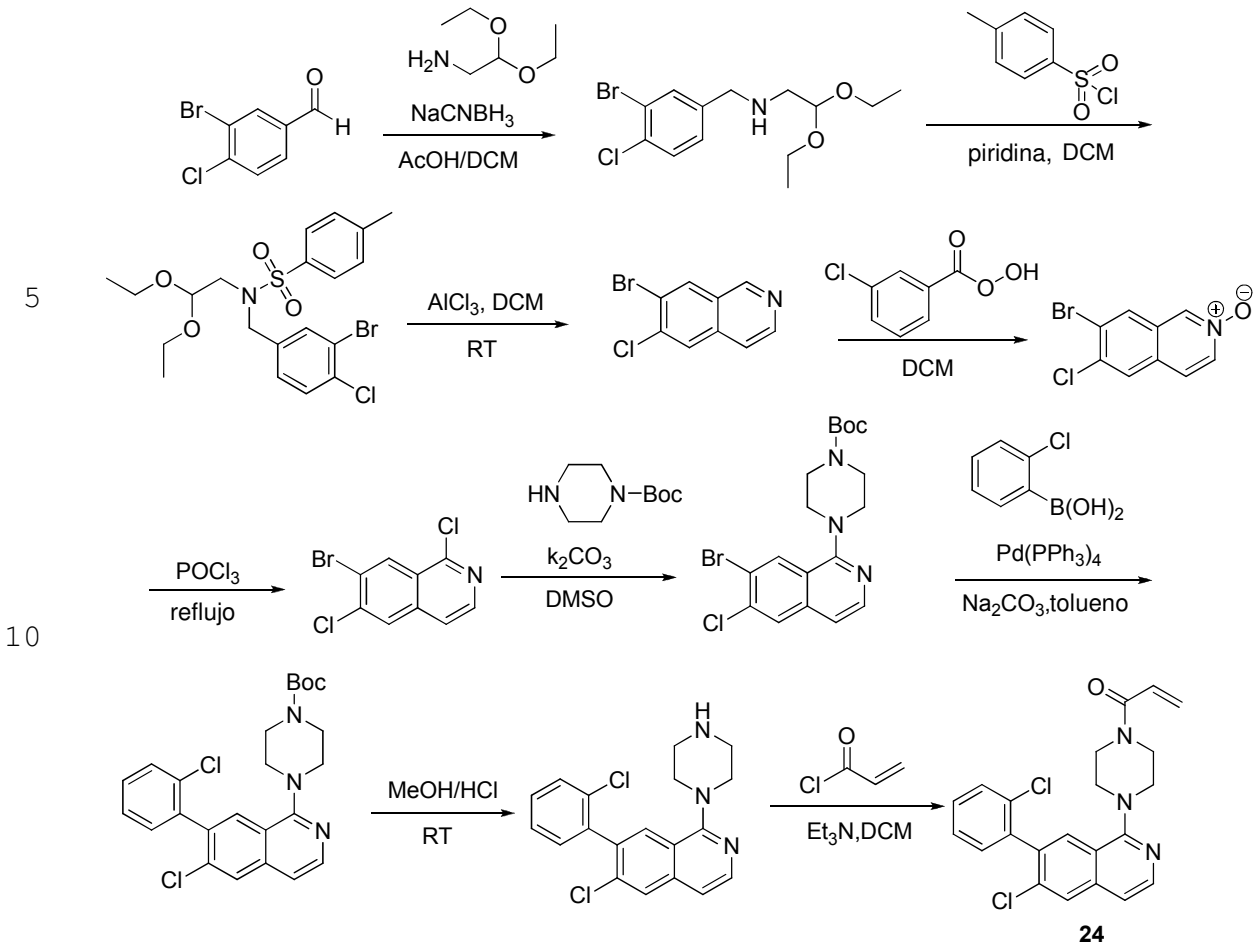
Una solución de terc-butil 4-((6-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il)(4-metoxibencilo)amino) piperidin-1-carboxilato (100 mg, 0.17 mmol) en 5 mL de TFA fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta RT y seguidamente se dividió entre solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (62 mg) en forma de sólido amarillo. Se usó directamente el producto crudo en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-(4-(6-Cloro-5-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de ácido acrílico (12.4 mg, 0.17 mmol) en 5 mL de DMF a RT, 6-cloro-5-(2-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-amina (62 mg, 0.17 mmol), HOBT (30 mg, 0.22 mmol), EDCI (42 mg, 0.22 mmol) y TEA (52 mg, 0.51 mmol) fueron agregados en secuencia. La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se dividió la mezcla entre salmuera y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (2 mg, 3% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ: 11.67 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.07 (dd, *J* = 2.5.16.7 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.23(d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 415.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 4

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**24**)



Se preparó el Compuesto 24 de conformidad con el Método D según se describe a continuación:

N-(3-Bromo-4-clorobencil)-2,2-dietoxietanamina

A una solución de 3-bromo-4-clorobenzaldehído (10.0 g, 45 mmol) y 2,2-dietoxietanamina (6.68 g.50 mmol) en 200 mL de DCM a RT, se agregó 0.5 mL de AcOH y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 30 min. A esta mezcla, se agregó $NaCNBH_3$ (8.1 g, 135 mmol) en porciones y seguidamente se realizó agitación a RT de un día para otro. La mezcla de

reacción fue dividida en porciones de agua y DCM. Se lavó la capa orgánica con agua (80 mL x 2) y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (11 g, 72% de rendimiento) en forma de aceite. Se usó directamente el producto crudo obtenido en el paso siguiente sin purificación adicional.

N-(3-Bromo-4-clorobencil)-2,2-dietoxi-N-tosiletanamina

A una solución de N-(3-bromo -4-clorobencil)-2,2-dietoxietanamina (11 g, 33 mmol) en 100 mL de DCM, se agregó piridina (10 mL) y la mezcla obtenida fue enfriada hasta 0 °C. A esta mezcla, se agregó en gotas una solución de cloruro de 4-metilobencen-1-sulfonilo (6.8 g, 36 mmol) en 50 mL de DCM se agregó en gotas. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta RT y se continuó la agitación hasta terminar la conversión. Se lavó dos veces la mezcla de reacción con solución acuosa de HCl (2 M), solución de bicarbonato de sodio y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5-20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (12.5 g, 78% de rendimiento). E**SI-MS** *m/z*: 490.2

$[M+H]^+$.

7-Bromo-6-cloroisoquinolina

Se suspendió $AlCl_3$ (14.9 g) en DCM a RT, se agregó una solución deN-(3-bromo-4-clorobencil)-2,2-dietoxi-N-tosiletanamina (11.0 g, 22.5 mmol) en 75 mL de DCM y la mezcla obtenida fue agitada de un día para otro. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con DCM. Se realizó el secado de la capa orgánica combinada con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10-40% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (5 g, 92.5% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS***m/z*: 242 $[M+H]^+$.

Óxido de 7-Bromo-6-cloroisoquinolina

A una solución de 7-bromo-6-cloroisoquinolina (5.5 g, 22.8 mmol) en 100 mL de DCM a RT, se agregó ácido m-cloroperbenzoico (70%, 5.88 g, 34.2 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se retiró el precipitado por filtración y se enjuagó con DCM. Se lavó el filtrado con solución de bicarbonato de sodio. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM. Se secó la capa orgánica combinada con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (4.6 g, 79% de

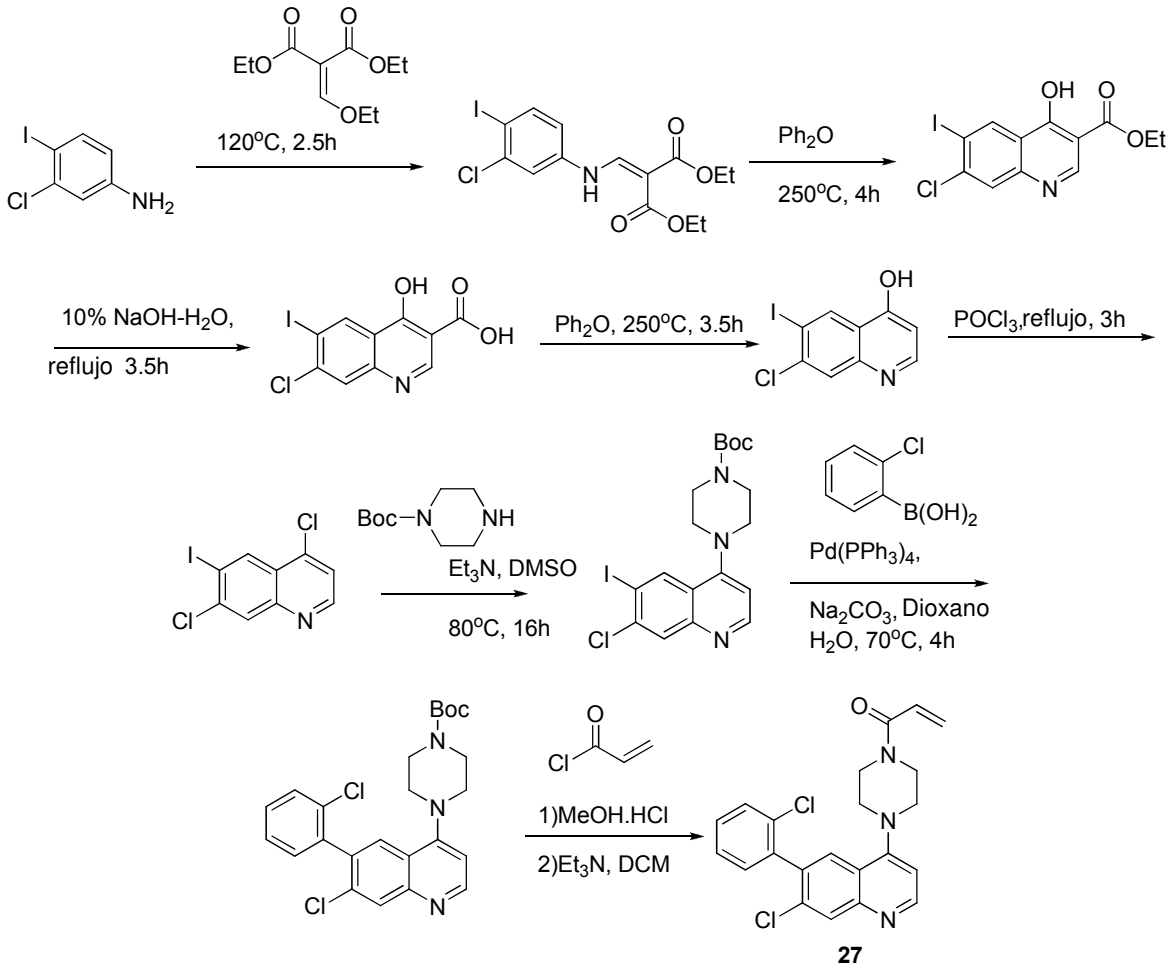
rendimiento). Se usó directamente el producto crudo en el paso siguiente sin purificación adicional. E**SI-MS** *m/z*: 258.2 $[M+H]^+$.

1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de óxido de 7-Bromo-6-cloroisoquinolina en cinco pasos siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.22-8.21 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 5 H), 6.87 (dd, *J* = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.37 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 412.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 5

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**27**)



Se preparó el Compuesto 27 de conformidad con el Método E según se describe a continuación:

Dietil 2-((3-cloro-4-yodofenilamino)metilen)malonato

Se mezcló 3-Cloro-4-yodoanilina (3.0 g, 11.8 mmol) y dietil 2-(etoximetilen)malonato (12.78 g, 59.2 mmol) en un matraz de un solo cuello 100 mL y la mezcla obtenida fue calentada hasta 120°C y agitada durante 2.5 h. Se permitió el

enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10–20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (3.93 g) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z* : 422.1 $[M - H]^-$.

Etil 7-cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxilato

Se suspendió (E)-dietil 2-(((3-cloro-4-yodofenil)imino)metil) malonato (2.0 g, 4.73 mmol) en 30 mL de Ph_2O. La mezcla fue llevada a agitación a 250 °C durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó 100 mL de éter de petróleo. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo (100 mL) para obtener el producto deseado (1.20 g) en forma de sólido blanco.

Ácido 7-Cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxílico

Se suspendió etil 7-cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxilato (1.2 g, 3.18 mmol) en solución acuosa NaOH 10% (50 mL). La mezcla fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3.5 h. Se disolvió lentamente el sólido blanco en Solución NaOH. Después que la mezcla se convirtió en una fase incolora, se mantuvo el calentamiento durante 1 h adicional. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se separó el sólido blanco. Se acidificó la mezcla con HCl para ajustar el pH en 2. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo

para obtener el producto deseado (1.13 g) en forma de sólido blanco.

7-Cloro-6-yodoquinolin-4-ol

Se suspendió ácido 7-Cloro-4-hidroxi-6-yodoquinolin-3-carboxílico (1.134 g, 3.25 mmol) en 40 mL de Ph_2O. La mezcla fue llevada a agitación a 250°C durante 3.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se agregó 100 mL de éter de petróleo. Se recogió el sólido mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo para obtener el producto deseado (0.92 g) en forma de sólido blanco.

4,7-Dicloro-6-yodoquinolina

Se disolvió 7-Cloro-6-yodoquinolin-4-ol (591 mg, 1.94 mmol) en 40 mL de $POCl_3$ y la mezcla fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se vertió el residuo en una solución de Et_3N (2.93 g, 29.03 mmol, 15 eq.) en 40 mL de DCM a 0°C. Se dividió la mezcla entre etil acetato y salmuera. Se secó la capa orgánica y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (40% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (895 mg) en forma de sólido. ESI-MS *m/z*: 323.9 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-yodoquinolin-4-il)piperazin-1-

carboxilato

Se mezcló 4,7-Dicloro-6-yodoquinolina (200 mg, 0.62 mmol) con terc-butil piperazin-1-carboxilato (172 mg, 0.93 mmol) y Et_3N (250 mg, 2.47 mmol) en 15 mL DMSO. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C en atmósfera de argón durante 16 h. Se vertió la mezcla en 250 mL de agua y 50 mL de salmuera y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (20-30% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (132 mg). ESI-MS *m/z*: 374.2 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Se mezcló terc-butil 4-(7-cloro-6-yodoquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (130 mg, 0.28 mmol) con ácido (2-clorofenil)borónico (109 mg, 0.33 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0.028 mmol) y Na_2CO_3 (88 mg, 0.83 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL). La mezcla fue llevada a agitación a 70°C en atmósfera de argón durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30-40% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el

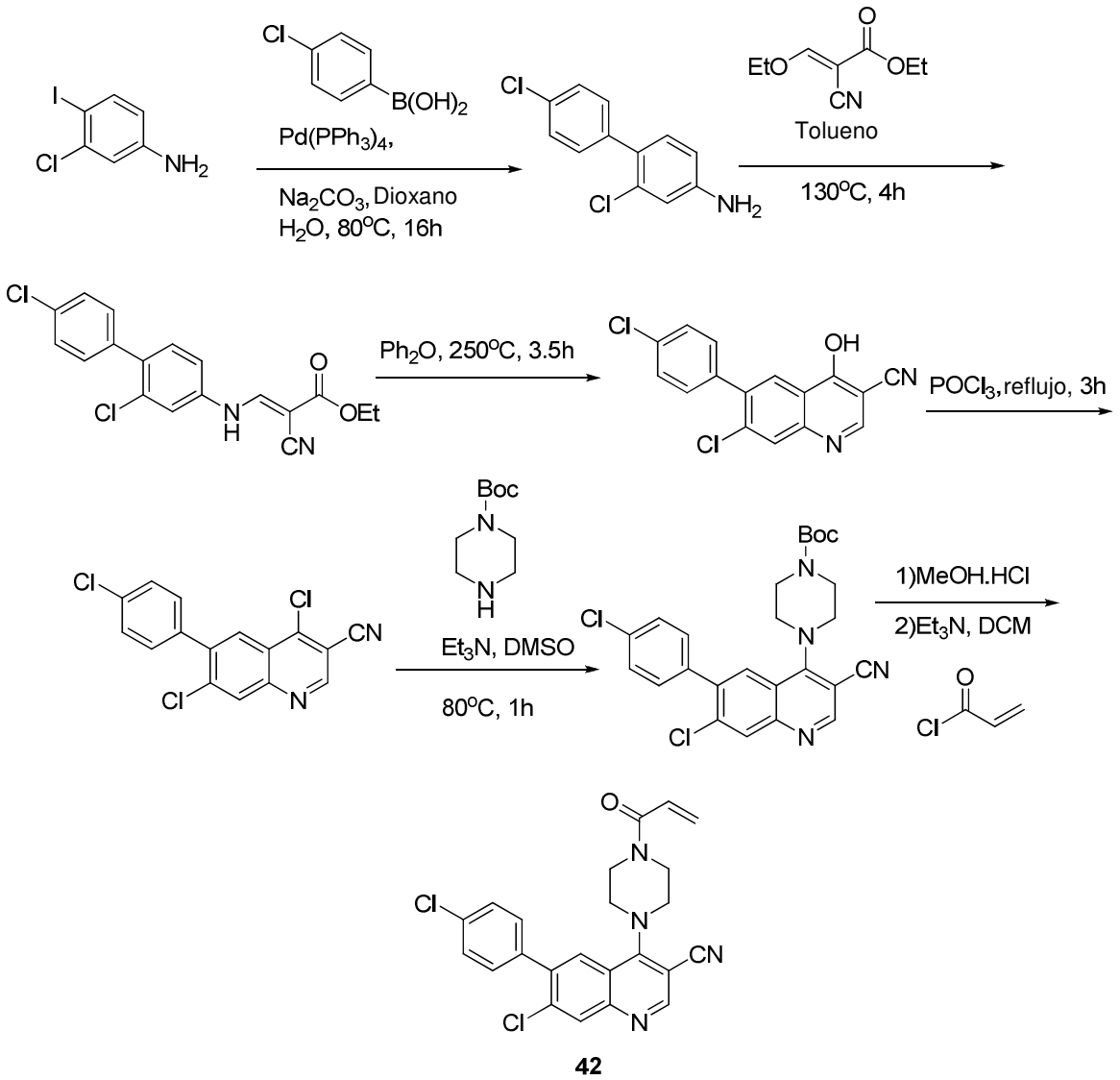
producto deseado (100 mg). ESI-MS *m/z*: 458.3 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió terc-butil 4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.22 mmol) en solución MeOH-HCl 20% (20 mL). La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para producir una sal sólida amarilla (124 mg). La sal amarilla (124 mg, 0.32 mmol) fue disuelta en 30 mL de DCM en presencia de Et_3N (191 mg, 1.89 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0 °C y seguidamente una solución de cloruro de acrilolilo (32 mg, 0.35 mmol) en DCM (2 mL) se agregó en gotas. La mezcla fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50-100% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (35 mg). RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.78-8-79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H). ESI-MS *m/z*: 412.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 6

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinolin-3-carbonitrilo (**42**)



42

Se preparó el Compuesto 42 de conformidad con el Método G según se describe a continuación:

3-Cloro-4-(4-clorofenil)bencenamina

Una mezcla de 3-cloro-4-yodobencenamina (500 mg, 1.97 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (324 mg, 2.07 mmol), Na_2CO_3 (627 mg, 5.92 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (228 mg, 0.20 mmol) en 1,4-dioxano (21 mL) y H_2O (4 mL) fue llevada a agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el

enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato / éter de petróleo = 5/1) para obtener el producto deseado (424 mg, 91% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

(E)-Etil 3-(3-cloro-4-(4-clorofenil)-fenilamino)-2-cianoacrilato

Una mezcla de 3-cloro-4-(4-clorofenil)bencenamina (250 mg, 1.05 mmol) y (E)-etil 2-ciano-3-etoxiacrilato (186 mg, 1.10 mmol) fue llevada a agitación a 100°C durante 2 h y seguidamente a 130°C durante 4 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se trituró el residuo con etil acetato para obtener el producto deseado (219 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 359.1 $[M-H]^-$.

7-cloro-6-(4-clorofenil)-4-hidroxiquinolin-3-carbonitrilo

Una mezcla de (E)-Etil-3-(3-cloro-4-(4-clorofenil)-fenilamino)-2-cianoacrilato (219 mg, 0.608 mmol) en Ph_2O (8 mL) fue llevada a agitación a 253°C durante 4 h. La mezcla fue enfriada hasta RT y se vertió en éter de petróleo (20 mL). Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con éter de petróleo (50 mL x 2) para obtener el producto deseado (65 mg, 34% de rendimiento) en forma de sólido marrón.

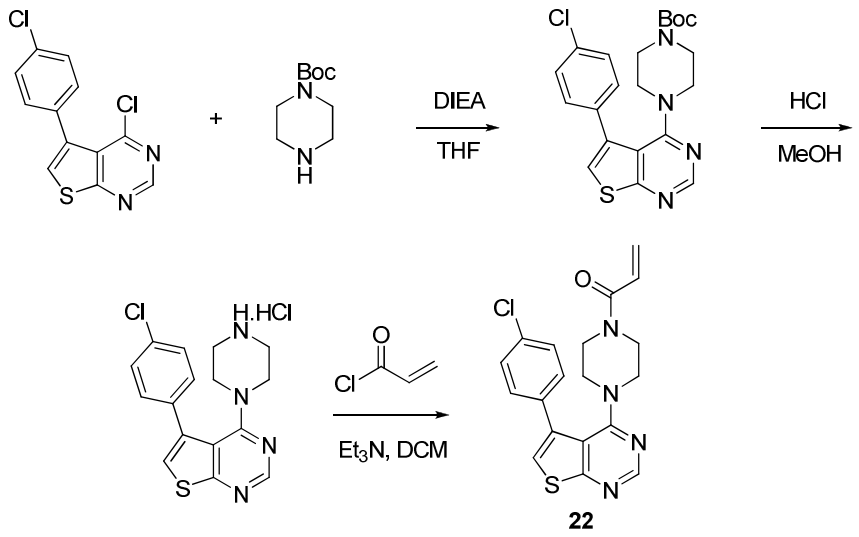
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-(4-

clorofenil)quinolin-3-carbonitrilo

Se preparó el compuesto titular a partir de 7-cloro-6-(4-clorofenil)quinolin-4-ol en cuatro pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 4H), 6.88 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 8H). ESI-MS *m/z* : 437.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 7

Síntesis de 1-(4-(5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**22**)



22

Se preparó el Compuesto 22 de conformidad con el Método H según se describe a continuación:

terc-butil 4-(5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una solución de 4-cloro-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-

d]pirimidina (180 mg, 0.64 mmol), terc-butil piperazin-1-carboxilato (119 mg, 0.64 mmol) y diisopropilo amina en THF (6 mL) fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se dividió la mezcla entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

clorhidrato de 5-(4-Clorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina

A una suspensión de terc-butil 4-(5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato obtenida del paso previo en 1,4-dioxano (10 mL) y MeOH (5 mL), se agregó una solución deHCl en 1,4-dioxano (4 M, 1.0 mL). La mezcla fue llevada a agitación a RT de un día para otro. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se usó directamente el residuo en el paso siguiente sin purificación adicional.

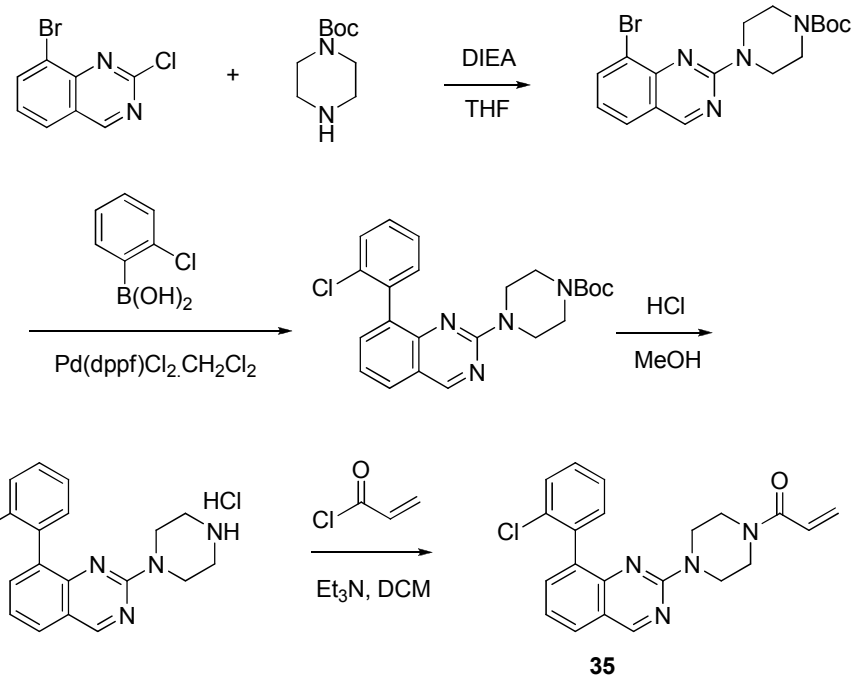
1-(4-(5-(4-Clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de clorhidrato de 5-(4-Clorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina obtenida anteriormente en DCM (10 mL) a 0°C, se agregó Et_3N (0.2 mL) seguido de cloruro de acrilolilo. Se permitió que la mezcla obtenida se calentara hasta RT y se agitó durante 1 h. Se dividió la mezcla entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo por

medio de Isolera One (cartucho de sílice, 0–60% etil acetato / hexanos) para obtener el producto deseado (27.5 mg). RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.64 (s, 1H), 7.35–7.48 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.42–6.60 (m, 1H), 6.26 (d, *J* = 24 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.10–3.35 (m, 8 H). **ESI-MS** *m/z*: 385.0 $[M+H]^+$

EJEMPLO 8

Síntesis de 1-(4-(8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**35**)



35

Se preparó el Compuesto 35 de conformidad con el Método I según se describe a continuación:

terc-butil 4-(8-bromoquinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato

Se preparó el compuesto titular a partir de 8-bromo-2-cloroquinazolina de conformidad con el procedimiento descrito en el Paso 1 en el Ejemplo 7.

terc-butil 4-(8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(8-bromoquinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato (250 mg, 0.64 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (110 mg, 1.1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (50 mg) en una mezcla de 1,4-dioxano (6 mL) y solución $NaHCO_3$ saturada (3 mL) fue llevada a agitación a 100°C durante 1 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo por medio de Isolera One (cartucho de sílice, 0-60% etil acetato /hexanos) para obtener el producto deseado.

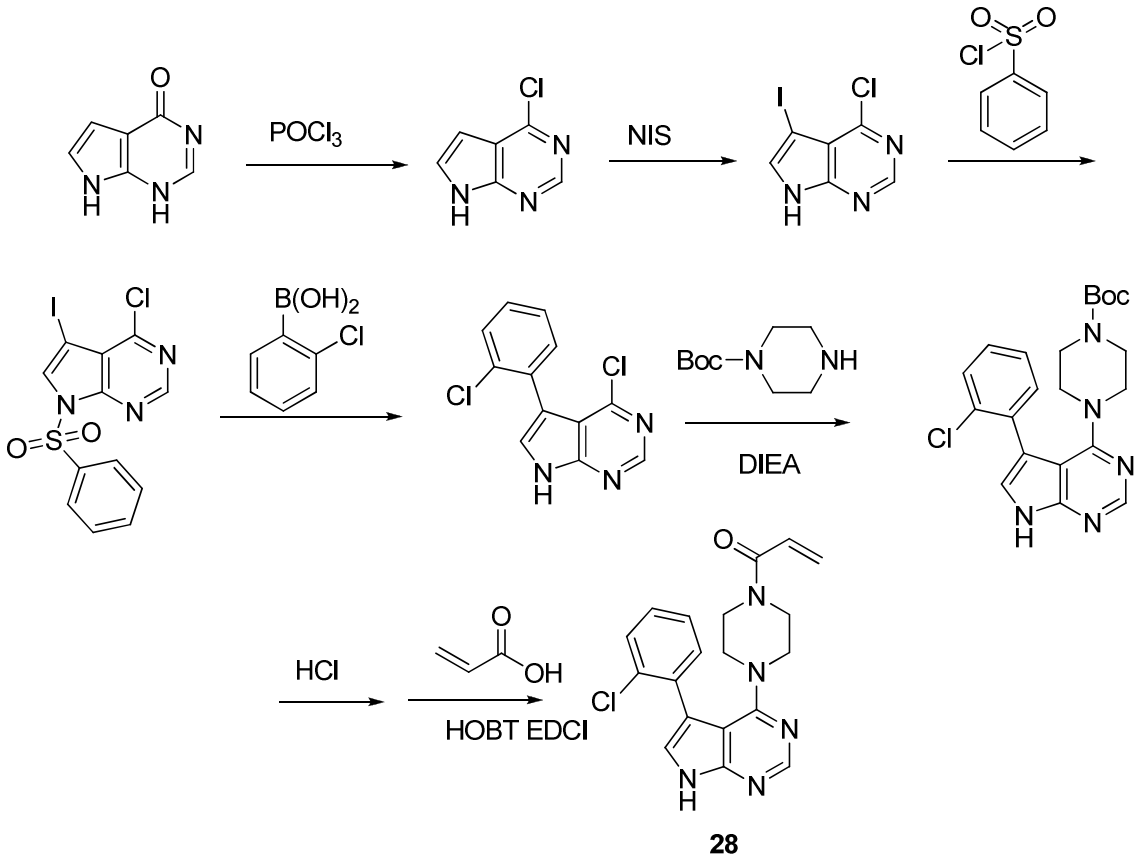
1-(4-(8-(2-Clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en pasos 2 y 3 en el Ejemplo 7. RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 4H), 6.58 (dd, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 3.8-3.9 (br., 4H), 3.68-3.78 (br., 2H), 3.55-3.62 (br., 2H). **ESI-MS** *m/z*:

379.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

Síntesis de 1-(4-(5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**28**)



28

Se preparó el Compuesto 28 de conformidad con el Método J según se describe a continuación:

4-Cloro-7H-pirrolo[2,3]pirimidina

Una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(7H)-ona (2.5 g. 18.6 mmol) en 46 mL de $POCl_3$ fue llevada a agitación hasta reflujo durante 5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y

seguidamente se concentró *in vacuo* para retirar la cantidad excedente de $POCl_3$. Se agregó hielo al residuo y la mezcla fue llevada a agitación a RT durante 10 min. Se extrajo la capa acuosa con dietil éter. Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (1.5 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

4-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3]pirimidina

Se mezcló 4-Cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1.8 g 11.9 mmol) y *N*-yodosuccinamida (3g, 13.1 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se secó el matraz en alto vacío durante 5 h y seguidamente se rellenó con argón. A esta mezcla, se agregó DMF seco (100 mL) y la mezcla obtenida fue agitada en la oscuridad durante 20 h. La reacción se apagó con metanol y se concentró *in vacuo*. Se diluyó el residuo con 150 mL de DCM y se lavó con agua (200 mL), sulfito de sodio acuoso saturado (200 mL) y salmuera (100 mL). Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50% etil acetato / hexanos) para obtener el producto deseado (3.1 g, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 279.5 $[M + H]^+$.

4-Cloro-5-yodo-7bencensulfonil-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-

pirrolo[2,3]pirimidina (280 mg, 1 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C, se agregó NaH (60%, 52 mg, 1.3 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min. A esta mezcla, se agregó bencenocloruro de sulfonilo (194 mg, 1.1 mmol). La mezcla fue agitada seguidamente a RT durante 2 h. Se dividió la mezcla entre etil acetato y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (300 mg, 71.6% de rendimiento).

4-Cloro-5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-5-yodo-7bencensulfonil-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300 mg, 0.71 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (167 mg, 1.07 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL), se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg) y Na_2CO_3 (227 mg, 2.14 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 80°C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (120 mg, 63% de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 262.2 $[M - H]^-$.

terc-butil-4-(5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato

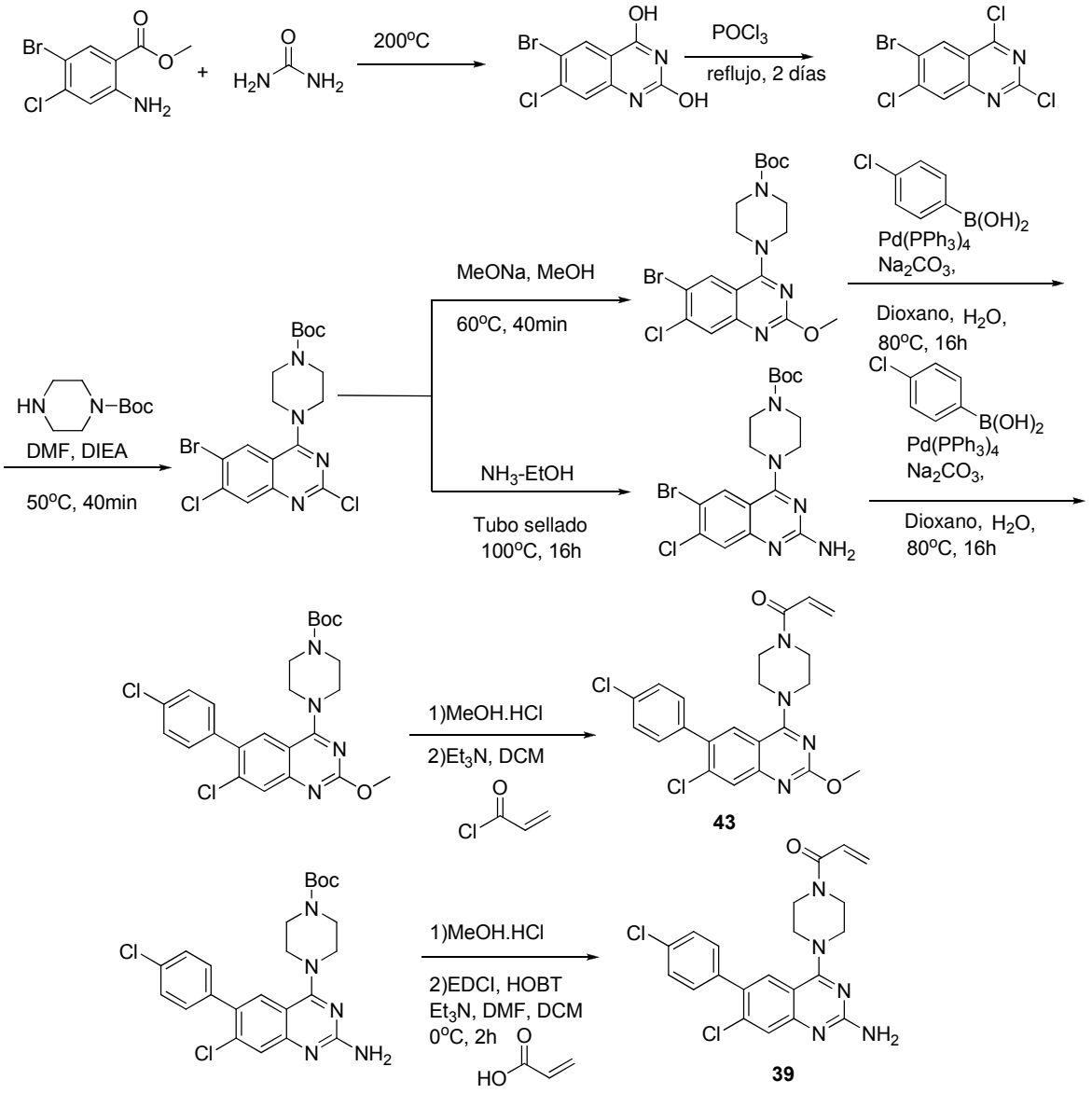
A una solución de 4-cloro-5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (120 mg, 0.45 mmol) y terc-butil piperazin-1-carboxilato (254 mg, 1.36 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se agregó DIEA (293 mg, 2.27 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 100°C de un día para otro. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (120 mg, 64% de rendimiento).

1-(4-(5-(2-Clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil-4-(5-(2-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.5 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (s, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.4 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 368.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 10

Síntesis de 1-(4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**39**) y 1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**43**)



Se prepararon los Compuestos 39 y 43 de conformidad con el Método F según se describe a continuación:

6-Bromo-7-cloroquinazolina-2,4-diol

Una mezcla de metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (3.0 g, 11.34 mmol) y urea (1.36 g, 22.68 mmol, 2 eq.) fue llevada a agitación a 200 ºC durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se

trituró con etil acetato, se realizó el secado para obtener el producto deseado (2.39 g) en forma de sólido marrón.

6-Bromo-2,4,7-tricloroquinazolina

La mezcla de 6-bromo-7-cloroquinazolina-2,4-diol (1.1 g, 6.79 mmol) en 30 mL de $POCl_3$ fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 días. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para retirar $POCl_3$. Se vertió el residuo en una solución deEt_3N (13.7 g, 20 eq.) en 30 mL de DCM a 0°C. Se dividió la mezcla entre etil acetato y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (5–10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (474 mg) en forma de sólido amarillo.

terc-Butil-4-(6-bromo-2,7-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil piperazin-1-carboxilato (123 mg, 0.66 mmol) en DMF (10 mL) a RT, DIEA (94 mg, 0.72 mmol) se agregó seguido de 6-bromo-2,4,7-tricloroquinazolina (206 mg, 0.66 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50°C durante 40 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice

(5% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (222 mg) en forma de sólido amarillo. ESI-MS *m/z* : 463.2 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de NaOMe (26 mg, 0.476 mmol) en MeOH (20 mL), se agregó terc-butil-4-(6-bromo-2,7-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (110 mg, 0.238 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 60°C en atmósfera de argón durante 40 min. La mezcla fue enfriada bruscamente con agua (1.0 mL) y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10-20% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (55 mg) en forma de sólido amarillo. ESI-MS *m/z* : 459.2 $[M + H]^+$.

terc-Butil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

La mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (85 mg, 0.19 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (35 mg, 0.22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0.019 mmol), Na_2CO_3 (60 mg, 0.56 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (2 mL) fue llevada a agitación a 80°C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna

instantánea en gel de sílice (10–20% etil acetato / éter de petróleo) seguido de TLC preparatoria para obtener el producto deseado (100 mg) en forma de sólido blanco. ESI–MS *m/z*: 489.4 $[M + H]^+$.

1–(4–(7–Cloro–6–(4–clorofenil)–2–metoxiquinazolin–4–il)piperazin–1–il)prop–2–en–1–ona

Se disolvió terc–Butil–4–(7–cloro–6–(4–clorofenil)–2–metoxiquinazolin–4–il)piperazin–1–carboxilato (100 mg, 0.20 mmol) en 20 mL de solución de metanol HCl 20%. La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 1 h y seguidamente se concentró *in vacuo* para producir una sal sólida amarilla (90 mg).

El sólido amarillo anterior (90 mg, 0.21 mmol) fue disuelto en 30 mL de DCM con Et_3N (129 mg, 1.27 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y seguidamente se agregó en gotas a una solución de cloruro de acrilolilo (23 mg, 0.25 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min. Se vertió la mezcla en H_2O (100 mL), solución $NaHCO_3$ saturada (50 mL) y salmuera (50 mL) y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria seguida de HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (8 mg) en forma de sólido blanco. ESI–MS *m/z*: 443.2 $[M + H]^+$.

terc–Butil–4–(2–amino–6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperazin–1–carboxilato

La mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-2,7-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en solución saturada NH_3-EtOH (4 mL) en un tubo cerrado herméticamente fue llevada a agitación a 100 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (20-30% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (70 mg) en forma de sólido blanco.

terc-Butil-4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

La mezcla de terc-butil-4-(2-amino-6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (70 mg, 0.16 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (29 mg, 0.19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0.019 mmol) y Na_2CO_3 (50 mg, 0.48 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (2 mL) fue llevada a agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10-20% etil acetato / éter de petróleo) seguido de TLC preparatoria para obtener el producto deseado (70 mg) en forma de sólido rojo. ESI-MS *m/z* : 474.5$[M + H]^+$.

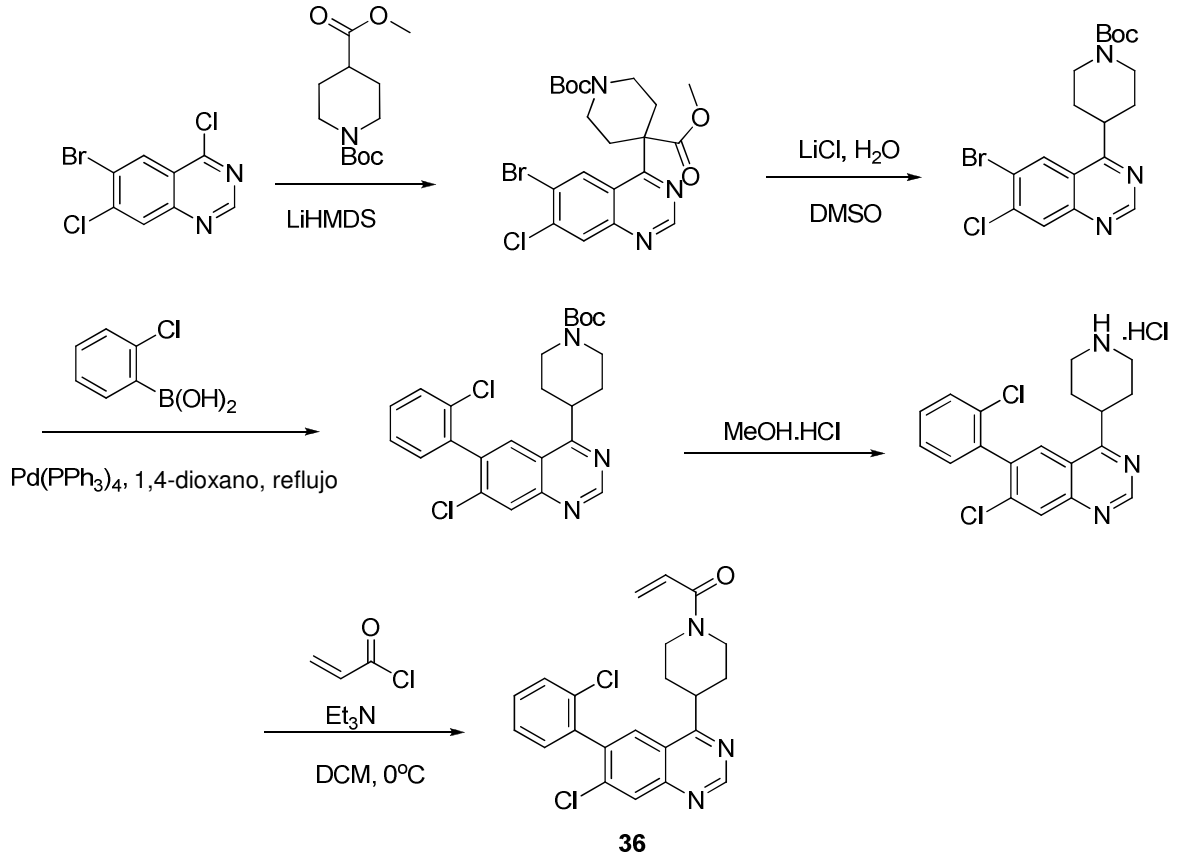
1-(4-(2-Amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió terc-butil-4-(2-amino-7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (70 mg, 0.15 mmol) en 20% HCl metanol solución (20 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla para obtener el producto deseado (70 mg) en forma de sal sólida amarillo.

La mezcla obtenida anteriormente de sólido amarillo (70 mg, 0.21 mmol), ácido acrílico (18 mg, 0.25 mmol), EDCI (73 mg, 0.381mmol) y HOBT (52mg, 0.381mmol) en 10 mL de DMF a 0°C, una solución de Et_3N (120 mg, 1.2 mmol) en DCM (2 mL) se agregó en gotas. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 30 min y a RT durante 1.5h. Se vertió la mezcla en agua (100 mL), $NaHCO_3$ saturada. (50 mL) y salmuera (50 mL) y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para obtener el producto deseado (5 mg) en forma de sólido gris. ESI-MS *m/z*: 428.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 11

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (**36**)



36

Se preparó el Compuesto 36 de conformidad con el Método K según se describe a continuación:

1-terc-butil 4-metil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperidina-1,4-dicarboxilato

A una solución agitada de terc-butil metil piperidina-1,4-dicarboxilato (3.3 g, 13.5 mmol) en THF anhidroso (30 mL) a 0ºC en nitrógeno, LiHMDS (15 mL, 15 mmol) se agregó y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0ºC durante 1 h. A esta mezcla, se agregó una solución de 6-bromo-4,7-Dicloroquinazolina (748 mg, 2.7 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con agua

glacial y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1–10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (580 mg, 37% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc–butil 4–(6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperidin–1–carboxilato

A una solución de1–terc–butil 4–metil 4–(6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperidin–1,4–dicarboxilato (483 mg, 1.2 mmol) en DMSO (10 mL), se agregó LiCl (103 mg, 2.4 mmol) y agua (65 mg, 3.6 mmol) y la mezcla de oxidación fue llevada a agitación a 110°C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1–20% etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (170 mg, 33% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

terc–butil 4–(7–cloro–6–(2–clorofenil)quinazolin–4–il)piperidin–1–carboxilato

Una mezcla de terc–butil 4–(6–bromo–7–cloroquinazolin–4–il)piperidin–1–carboxilato (230 mg, 0.59

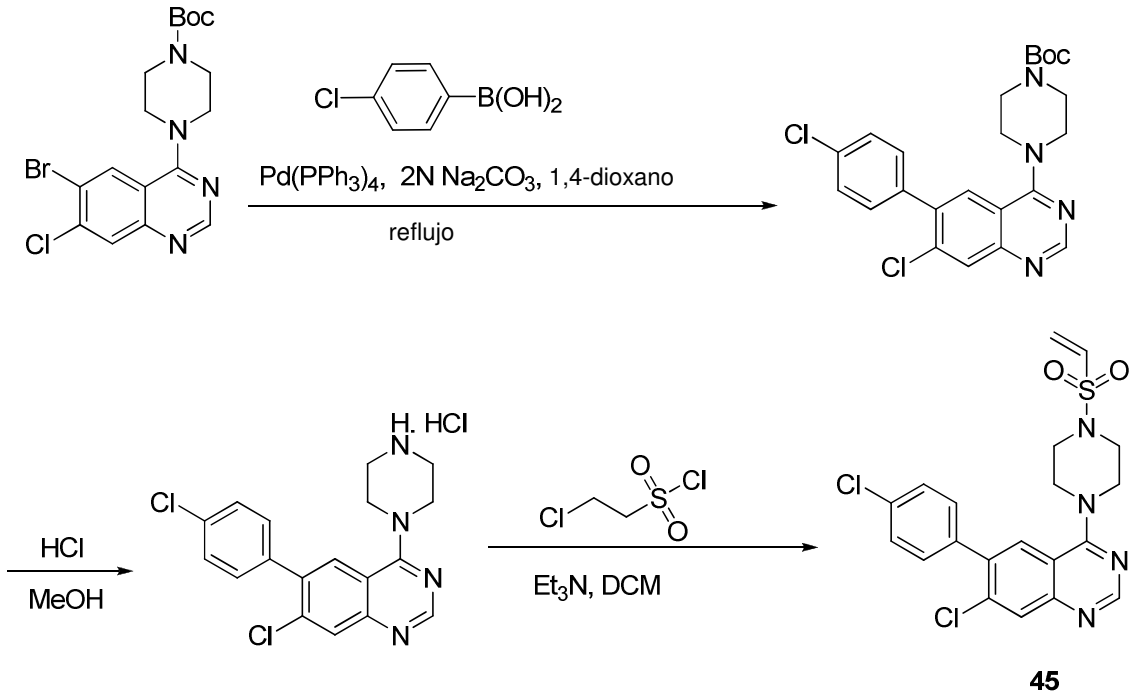
mmol), ácido 2-clorofenilborónico (138 mg, 0.88 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0.06 mmol) y Na_2CO_3 (188 mg, 106 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) en argón fue llevada a agitación a 100°C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-20% etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (160 mg, 65% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

1-(4-(7-Cloro-6-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (45)

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(7-cloro-6-(2-clorofenil) quinazolin-4-il)piperidin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H **(400** MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 12.1 Hz.1H), 1.72-1.93 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 410.35 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 12

Síntesis de 7-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)quinazolina (**45**)



45

Se preparó el Compuesto 45 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato y ácido 4-clorofenilborónico de conformidad con el procedimiento descrito en el Paso 4 en el Ejemplo 2.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una solución de terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 1.09 mmol) en HCl/MeOH (10 mL, 28.6 mmol) fue llevada a

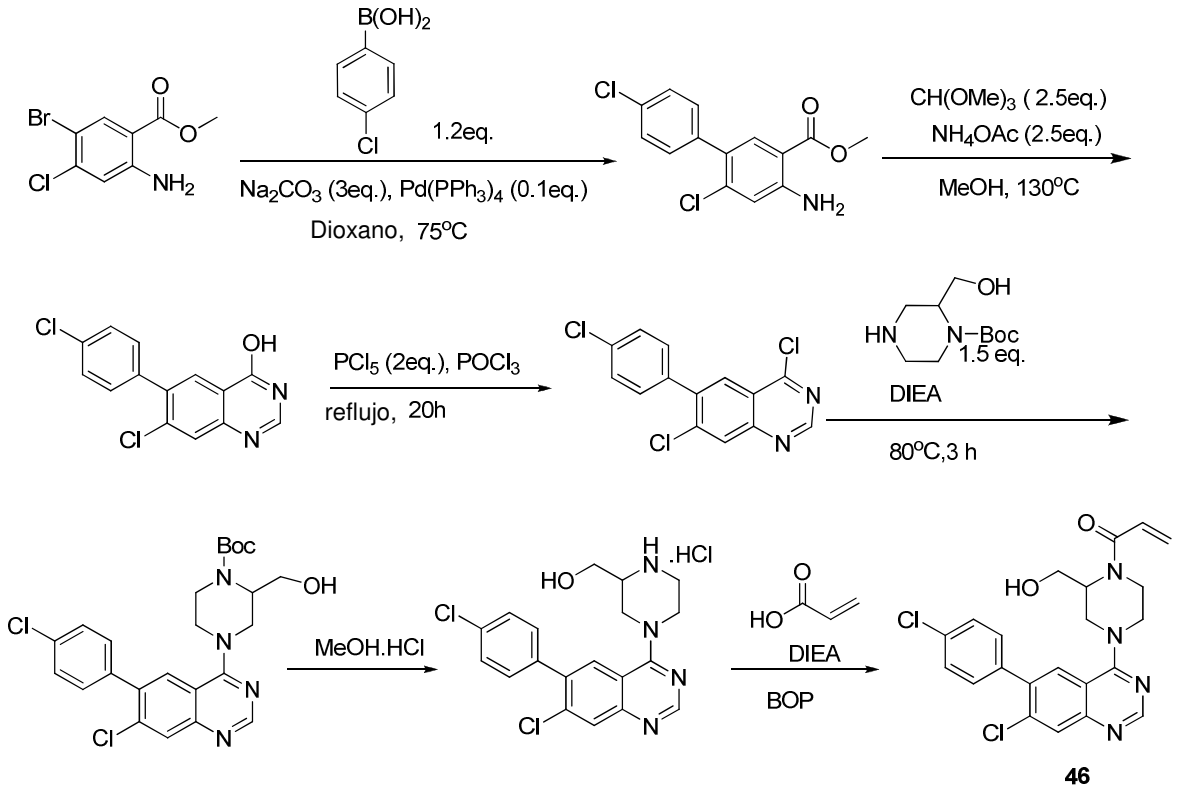
agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo.

7-Cloro-6-(4-clorofenil)-4-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)quinazolina

El producto crudo obtenido anteriormente fue disuelto con DCM (15 mL) y enfriado hasta 0°C. A esta mezcla, se agregó 2-cloroetanocloruro de sulfonilo (213.2 mg, 1.31 mmol) y Et_3N (1.5 mL, 10.9 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 10 min. La mezcla fue enfriada bruscamente con agua glacial y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (3 mg, 0.6% de rendimiento). RMN-^{1}H(400 M Hz, $CDCl_3$) δ: 8.78 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (dd, *J* = 10, 16.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 449.25 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 13

Síntesis de 1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



46

Se preparó el Compuesto 46 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina

Se preparó el compuesto titular a partir de 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 1, 2 y 3 en el Ejemplo 1.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil) quinazolina (200 mg, 0.464 mmol) fue agregado a la mezcla de terc-butil 2-

(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (210 mg, 0.968 mmol) y DIEA (418 mg, 3.24 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para obtener el producto deseado (110 mg, 35% de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. **ESI-MS** *m/z*: 498.9 $[M+H]^+$.

clorhidrato de (4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)metanol

Una mezcla de 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (110 mg, 0.225 mmol) y HCl en MeOH (10 mL, 28.6 mmol) fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (106 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

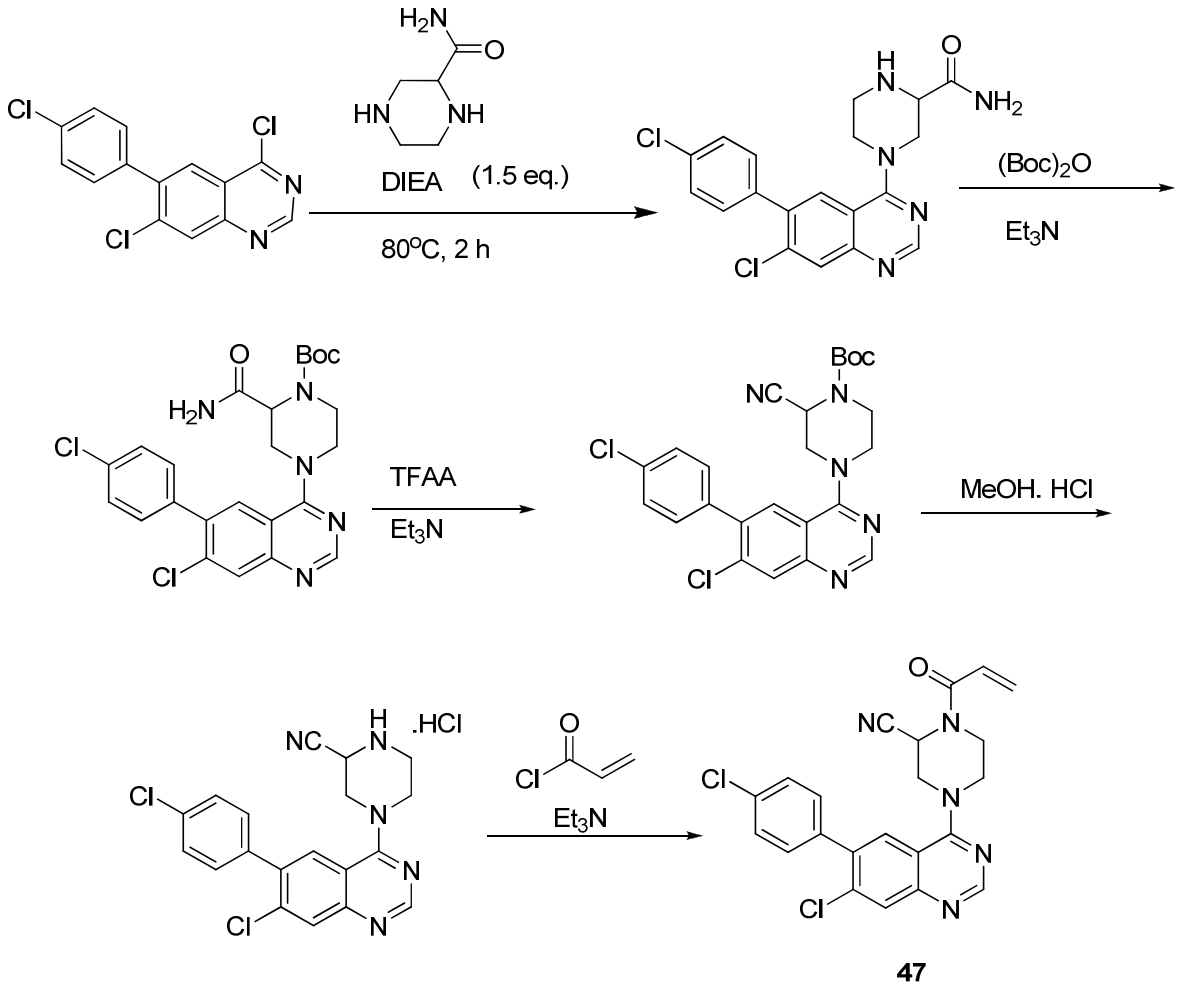
1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada del sólido amarillo obtenido anteriormente (106 mg, 0.225 mmol) en DMF (5

mL) a temperatura ambiente, ácido acrílico (19 mg, 0.27 mmol), se agregó BOP (149 mg, 0.338 mmol) y DIEA (203 mg, 1.58 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió la mezcla en solución $NaHCO_3$ acuosa saturada (50 mL) y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1) para obtener el producto deseado (20 mg, 20% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.2 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.7 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 2.5 (s, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 443.30 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 14

Síntesis de 1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo (**47**)



47

Se preparó el Compuesto 47 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Se agregó la 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina cruda (310 mg, 1 mmol) a la mezcla

de piperazin-2-carboxamida (249 mg, 1.5 mmol) y DIEA (645 mg, 5 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo.* Se usó el residuo en el paso siguiente sin purificación adicional. E**SI-MS** *m/z*: 402.3 $[M+H]^+$.

terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución del producto crudo obtenido anteriormente 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida en DCM (20 mL) a temperatura ambiente, se agregó Et_3N (152 mg, 1.5 mmol) y di-terc-butil bicarbonato (262 mg, 1.2 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para obtener el producto deseado (60 mg, 12% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 502.4 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (60 mg, 0.12 mmol) y Et_3N (48 mg, 0.48 mmol)

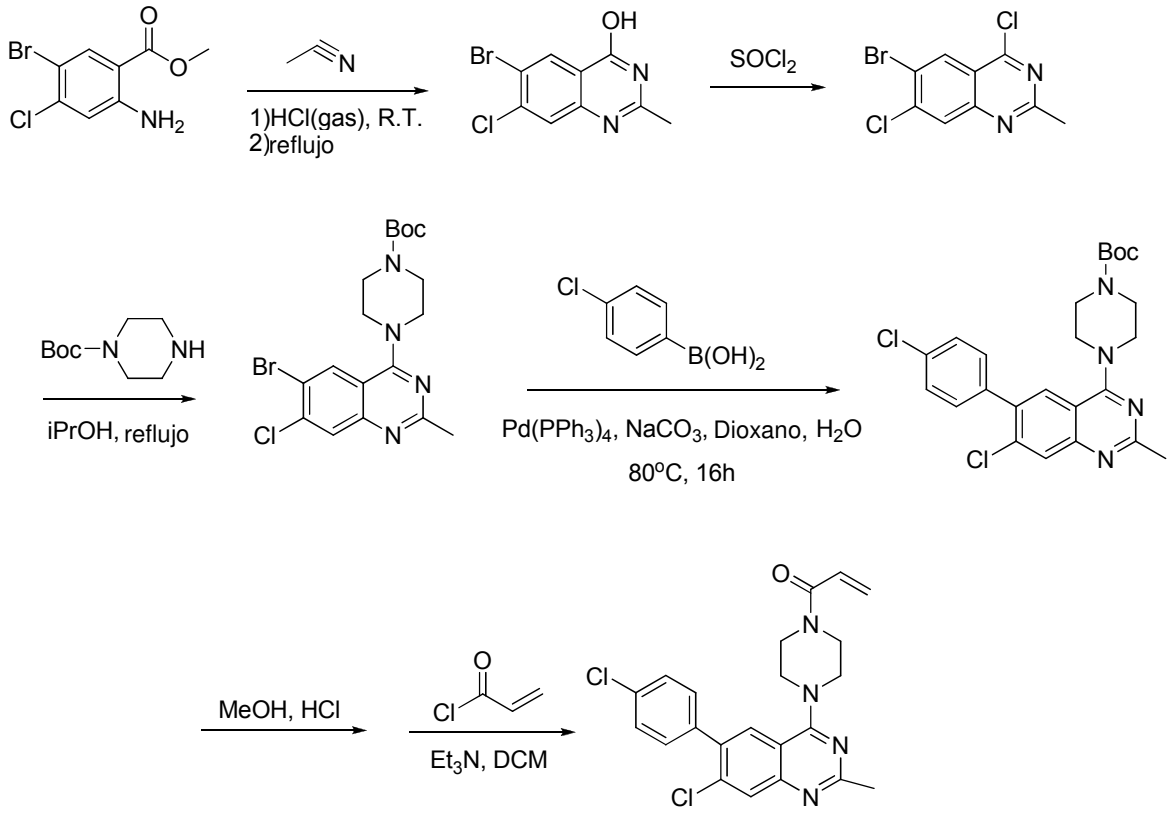
en DCM (20 mL) a 0°C, TFAA (50 mg, 0.24 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1) para obtener el producto deseado (50 mg, 86% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 484.4 $[M+H]^+$.

1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo 1. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s.1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.3 (dd, *J* = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (s, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 438.25 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 15

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)-2-METILQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (50)



Se preparó el Compuesto 50 de conformidad con los procedimientos generales del Método M según se describe a continuación:

6-Bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-ol

A una solución de metil 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato (1.0 g, 3.781 mmol) en MeCN (35 mL) a RT, se agregó cloruro de hidrógeno seco continuamente durante 20 min. La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y

se vertió en solución $NaHCO_3$ saturada. Se filtró el sólido blanco y se extrajo el filtrado con etil acetato. La torta de filtro y la capa orgánica fueron combinadas y se realizó el secado con Na_2SO_4, se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.62 g) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z* : 273.3 $[M + H]^+$.

6-Bromo-4,7-Dicloro-2-metilquinazolina

La mezcla de 6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-ol (500 mg, 1.828 mmol) en 30 mL de $SOCl_2$ fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo a través de cromatografía de sílice (5-10 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (180 mg, 34 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil piperazin-1-carboxilato (76 mg, 0.410 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) a RT, se agregó 6-bromo-4,7-Dicloro-2-metilquinazolina (60 mg, 0.205 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 40 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa

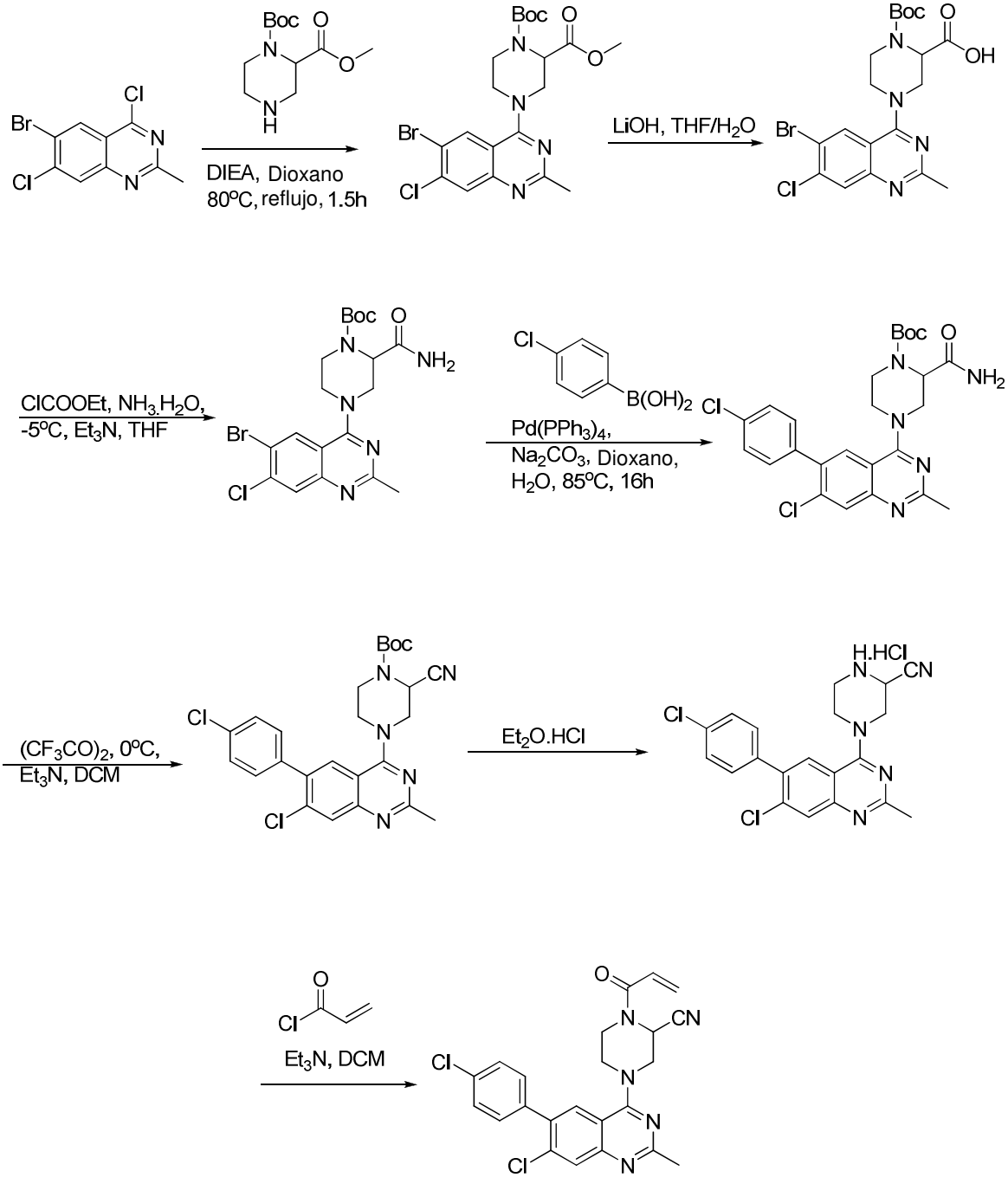
orgánica con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (53 mg, 59 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en tres pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 7.92 (s, 2H), 7.59 (m, 4H), 6.84-6.77 (dd, *J* = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.17-6.36 (m, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 8H), 2.54 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 428.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 16

SÍNTESIS DE 1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)-2-METILQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (56)



Se preparó el Compuesto 56 de conformidad con los procedimientos generales del Método M según se describe a continuación:

1-terc-butil 2-metil 4-(6-Bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato

A una solución de 6-bromo-4,7-Dicloro-2-metilquinazolina (435 mg, 1.49 mmol) y 1-terc-butil 2-metil piperazin-1,2-dicarboxilato (437 mg, 1.79 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), se agregó DIEA (769 mg, 5.96 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 80°C durante 1.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5-50 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (224 mg, 30 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Ácido 4-(6-Bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-1-(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico

A una solución de 1-terc-butil 2-metil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (224 mg, 0.448 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (5 mL), se agregó $LiOH.H_2O$ (114 mg, 2.690 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O, se

acidificó con HCl para ajustar el pH hasta 4 y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (211 mg, 97 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato

A una solución de ácido 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-1-(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (221 mg, 0.435 mmol) y Et_3N (176 mg, 1.738 mmol) en THF (35 mL) a -5°C, se agregó etil cloroformiato (51 mg, 0.465 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a -5°C durante 40 min y se agregó $NH_3.H_2O$ (30 %, 507mg, 4.346 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo en agitación durante 5 min a 0°C. Se dividió la mezcla entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (3 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (179 mg, 85 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 484.3 $[M + H]^+$.

terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-metilquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato (179 mg, 0.371 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (67 mg, 0.426

mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0.0445 mmol) y Na_2CO_3 (118 mg, 1.113 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) fue llevada a agitación a 85°C durante 16 h en argón. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (3 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (181 mg, 95 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. **ESI-MS** *m/z*: 517.4 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato

A una solución deterc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.194 mmol) y Et_3N (78 mg, 0.775 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C, se agregó TFAA (162 mg, 0.776 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo/etil acetato = 2:1) para obtener el producto deseado (58 mg, 60 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 499.4$[M+H]^+$.

1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-

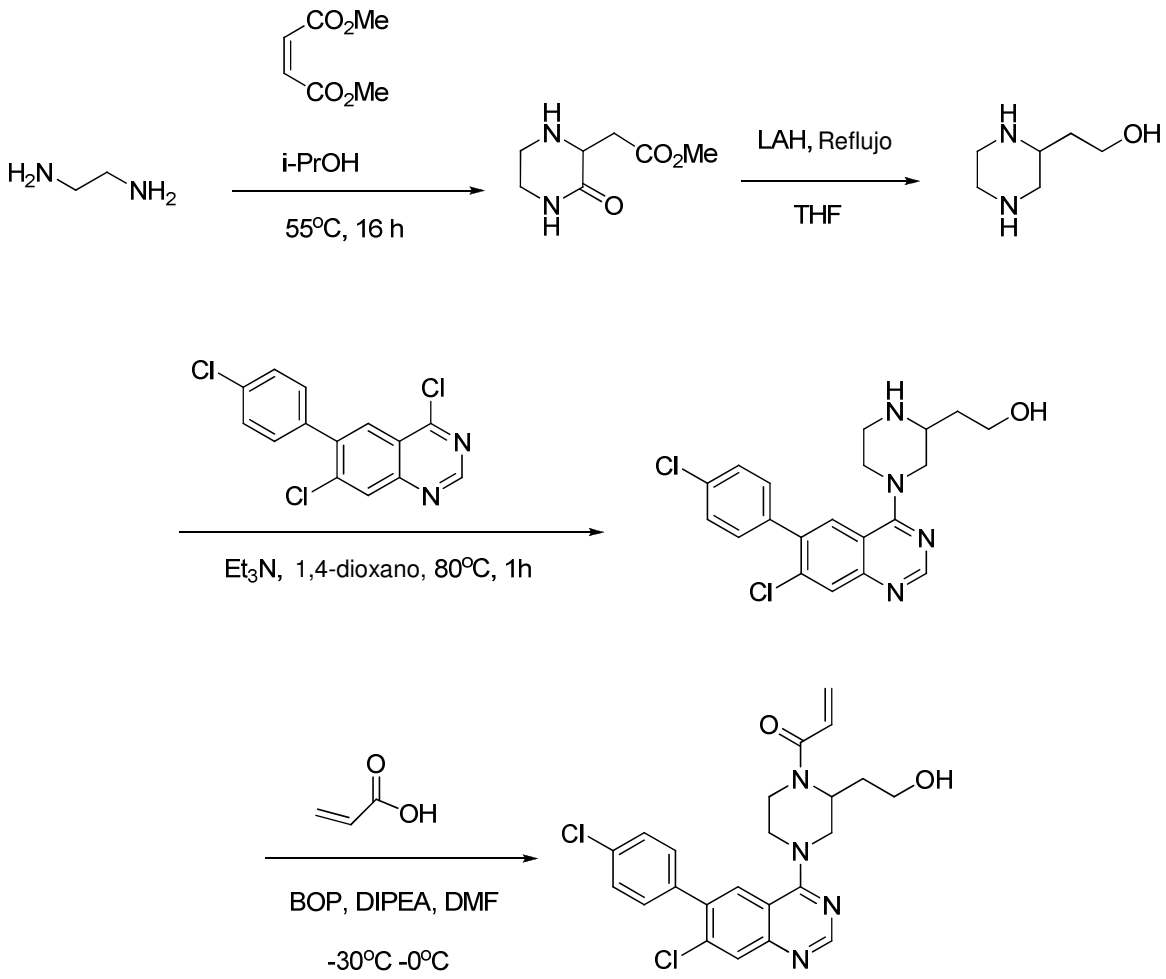
il)piperazin-2-carbonitrilo

Se disolvió terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)-2-metilquinazolin-4-il)-2-cianopiperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.194 mmol) en 20 mL de 20 % HCl/Et_2O solución. La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 30 min y seguidamente se concentró *in vacuo* para producir uma sal sólida (44 mg, 87 % de rendimiento). El sólido anterior (44 mg, 0.101 mmol) fue disuelto en 25 mL de DCM con Et_3N (51 mg, 0.505 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y seguidamente se agregó una solución de cloruro de acrilolilo (10 mg, 0.111 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 40 min. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía de sílice (éter de petróleo/etil acetato = 2:1) para obtener el producto deseado (24 mg, 52 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.63 (q, *J* = 8.4, 20.4 Hz, 4H), 6.90 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.36 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 453.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 17

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2-

(2-HIDROXIETIL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (62)



Se preparó el Compuesto 62 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

Metil 2-(3-oxopiperazin-2-il)acetato

A una solución de dimetil maleato (4.0 g, 27.78 mmol) en propan-2-ol (40 mL) a RT, se agregó etano-1,2-diamina (1.167 g, 27.78 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 55°C durante 16 h y se concentró *in vacuo*. Se lavó el residuo mediante una mezcla de etil acetato/éter de petróleo = 1:1 para

obtener el producto deseado (2.8 g, 59% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

2-(Piperazin-2-il)etanol

A una solución de metil 2-(3-oxopiperazin-2-il)acetato (1.82 g, 10.58 mmol) en THF (150 mL) a 0°C, se agregó $LiAlH_4$ (2.01 g, 52.9 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Posteriormente la mezcla fue enfriada hasta RT. Fue enfriada bruscamente con $10H_2O.Na_2SO_4$ y se filtró, se lavó con etil acetato. Se secó el filtrado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (674 mg, 49% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

2-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)etanol

Una mezcla de 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (150 mg, 0.48 mmol), 2-(piperazin-2-il)etanol (187 mg, 1.44 mmol), Et_3N (0.33 mL, 2.4 mmol), en 1,4-dioxano (5 mL) fue llevada a agitación a 80°C durante 30 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:30)

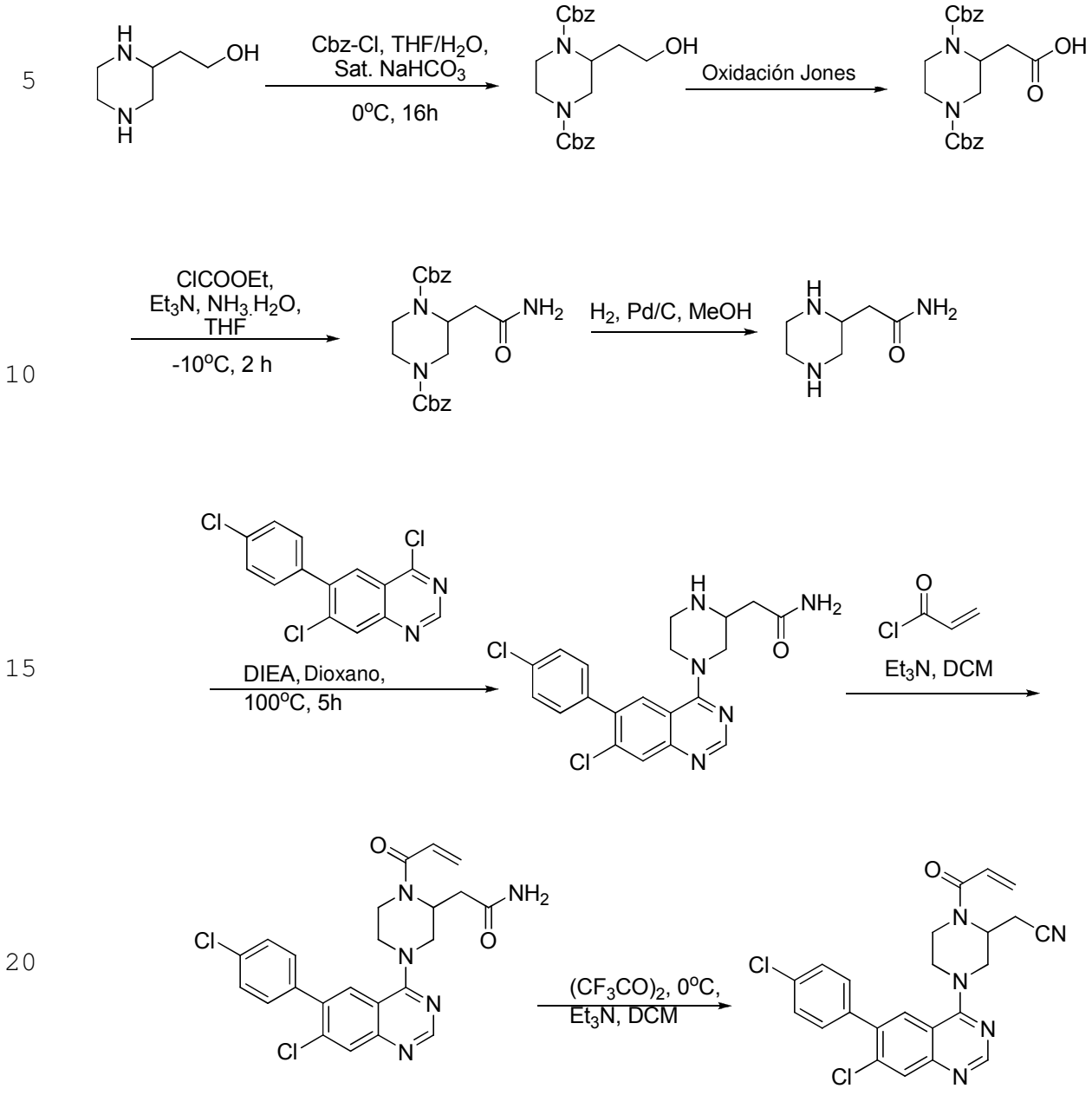
para obtener el producto deseado (121 mg, 63% de rendimiento) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 403.3 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 2-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)etanol (123 mg, 0.305 mmol), ácido acrílico (24 mg, 0.336 mmol), BOP (270 mg, 0.61 mmol) en DMF (5 mL) a - 30°C, se agregó DIEA (157 mg, 1.22 mmol). Se calentó la mezcla obtenida hasta 0°C durante 1 h, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante Pre-HPLC para obtener el producto deseado (16 mg, 12% de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 4H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 457.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 18

SÍNTESIS DE 2-(1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-IL)ACETONITRILO (70)



Se preparó el Compuesto 70 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

Dibencil 2-(2-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato

A una solución de 2-(piperazin-2-il)etanol (2.0 g, 15.4 mmol) en THF (48 mL), H_2O (32 mL) y $NaHCO_3$ saturado (32 mL) a 0°C, se agregó Cbz-Cl (5.5 g, 32.3 mmol) en gotas. La mezcla fue llevada a agitación a 0°C durante 2 h y a RT durante 16 h. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (25 %-50 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (1.454 g, 23 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 399.4 $[M+H]^+$.

Ácido 2-(1,4-Bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-il)acético

A una solución de dibencilo 2-(2-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato (515 mg, 1.294 mmol) en acetona (30 mL), se agregó reactivo Jones (1.48 mL, 3.88 mmol, 2.6 M) en gotas a 0°C; fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con *i*-PrOH (2 mL) y se filtró a través de celita. Se extrajo el filtrado con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo (545 mg) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 413.2 $[M + H]^+$.

Dibencil 2-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1,4-dicarboxilato

A una solución de ácido 2-(1,4-

bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-il)acético (545 mg, 1.323 mmol) y Et_3N (535 mg, 5.292 mmol) en THF (20 mL), se agregó etil cloroformiato (154 mg, 1.415 mmol) a -10 °C y se realizó agitación a esta temperatura durante 40 min. Entonces la mezcla se agregó $NH_3.H_2O$ (1.984 g, 15.87 mmol) a -10°C y se agitó durante 20 min a -10°C. Se dividió la mezcla entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (2 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (393 mg, 72 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 412.3$[M+H]^+$.

2-(Piperazin-2-il)acetamida

Una mezcla de dibencilo 2-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1,4-dicarboxilato (385 mg, 0.937 mmol), Pd/C (10%, 40 mg) y MeOH (30 mL) fue llevada a agitación a 40°C durante 2.5 h en H_2 (1 atm). Se filtró la mezcla a través de celita y se concentró para obtener el producto crudo (188 mg) en forma de aceite incoloro.

2-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida

Una mezcla de 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (313 mg, 1.315 mmol), 2-(piperazin-2-il)acetamida (188 mg, 1.315 mmol), DIEA

(848 mg, 6.575 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL) a 100°C durante 5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5-20 % metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (78 mg, 14% de rendimiento) en forma de sólido marrón. **ESI-MS** *m/z*: 417.3 $[M+H]^+$.

2-(1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida

A una mezcla de 2-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida (78 mg, 0.1875 mmol), Et_3N (76 mg, 0.750 mmol) y diclorometano (30 mL) a 0°C, se agregó en gotas una solución de cloruro de acrilolilo (21 mg, 0.225 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 40 min. La mezcla fue enfriada bruscamente con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía de columna en gel de sílice (2.5-4% metanol en diclorometano) para obtener el producto deseado (32 mg, 36% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50-7.42 (dd, *J* = 8.8, 14.4

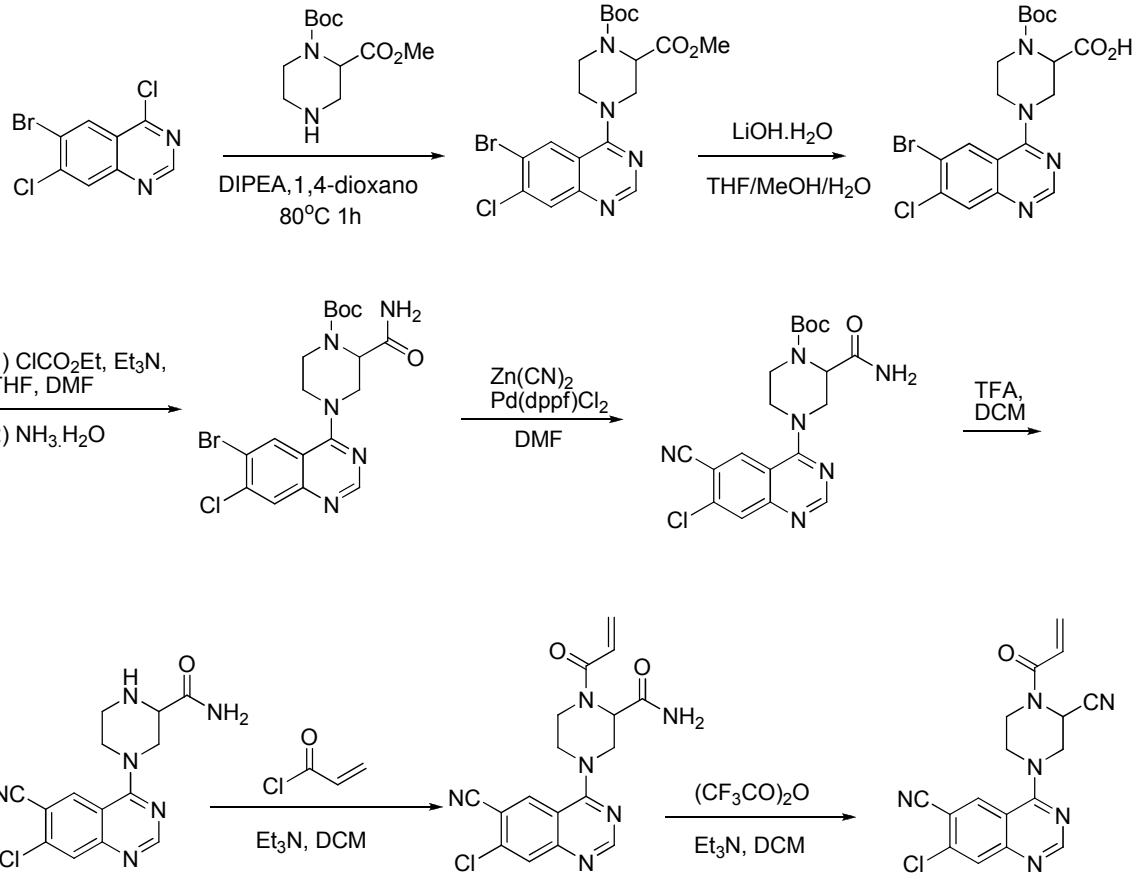
Hz, 1H), 6.79–6.24 (m, 3H), 5.83 (m, 1H), 5.36–5.14 (m, 2H), 4.72–4.49 (m, 2H , 4.32 (m, 1H), 3.99–3.49 (m, 3H), 3.07–2.44 (m, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 470.2 $[M+H]^+$.

2-(1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

A una solución de 2-(1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetamida (25 mg, 0.0533 mmol) y Et_3N (27 mg, 0.267 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C, se agregó TFAA (46 mg, 0.214 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 20 min. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (2.5 % metanol en diclorometano) para obtener el producto deseado (21 mg, 87% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.67 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.70 (s, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 2.99 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 453.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 19

SÍNTESIS DE 4-(4-ACRILOIL-3-CIANOPIPERAZIN-1-IL)-7-CLOROQUINAZOLIN-6-CARBONITRILO (53)



Se preparó el Compuesto 53 de conformidad con los procedimientos generales del Método B según se describe a continuación:

1-terc-butil 2-metil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato

Una mezcla de 6-bromo-4,7-Dicloroquinazolina (300 mg, 1.08 mmol), terc-butil metil piperazin-1,2-dicarboxilato (395 mg, 1.62 mmol), DIEA (836 mg, 6.48 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) fue llevada a agitación a

80°C durante 1 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (367 mg, 70% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Ácido 1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxílico

A una solución de1-terc-butil 2-metil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (100 mg, 0.206 mmol) en THF (2 mL), MeOH (2 mL) y agua (2 mL), se agregó $LiOH.H_2O$ (165 mg, 4.12 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla se lavó con 20% etil acetato/éter de petróleo. Se acidificó la capa acuosa con HCl acuoso (1 N) para ajustar el pH hasta 5 y se extrajo con etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con MgSO4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (65 mg, 67% de rendimiento).

terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato

A una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxílico (65 mg,

0.14 mmol), Et_3N (0.11 mL, 0.77 mmol) en THF (4 mL) y DMF (2 mL) a 0°C, se agregó cloroformiato de etil (83 mg, 0.77 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 1 h y se agregó $NH_3.H_2O$ (1 mL, 15 N). Posteriormente se calentó la mezcla hasta RT y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (77 mg) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 471.4 $[M + H]^+$.

terc-Butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.43 mmol), $PdCl_2$(dppf) (31 mg, 0.043 mmol), $Zn(CN)_2$ (80 mg, 0.68 mmol) y DMF(20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre etil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-2% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (140 mg, 79% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 417.3 $[M + H]^+$.

4-(7-Cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Una solución de terc-butilo2-carbamoil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (140 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó TFA (2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (100 mg) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-Acriloil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

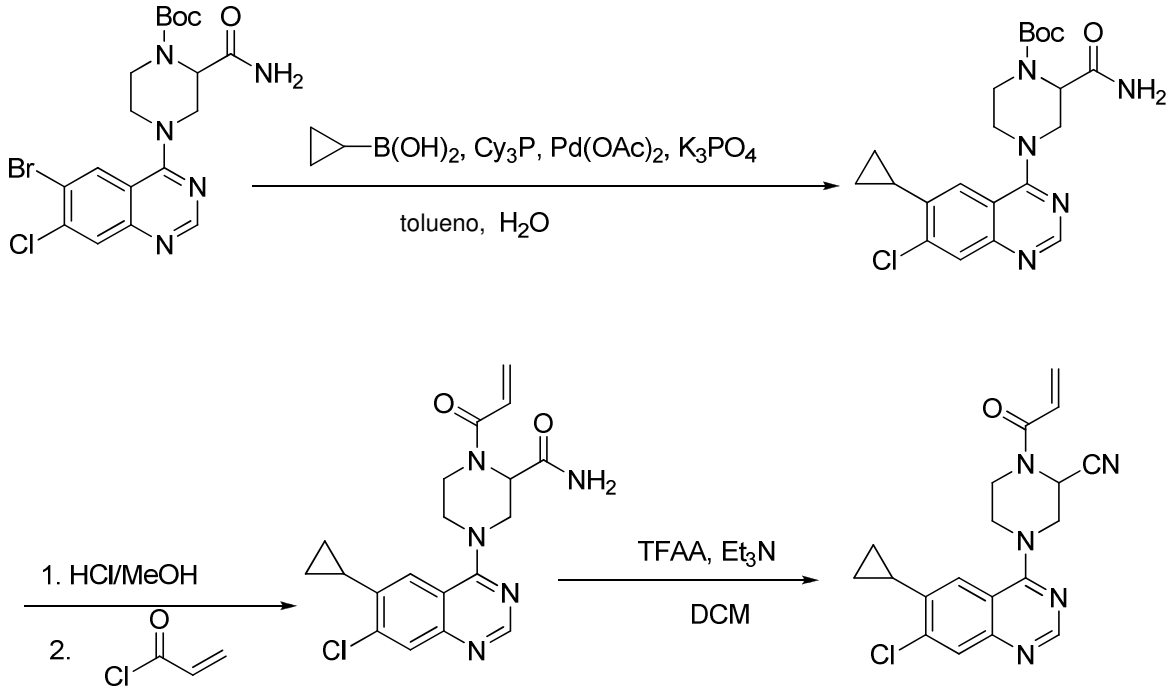
A una mezcla de 4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (100 mg, 0.32 mmol), Et_3N (96 mg, 0.96 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0°C, se agregó cloruro de acrilolilo (35 mg, 0.384 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 0.5 h, se vertió en agua y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-2% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (50 mg, 43 % de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 371.3 $[M + H]^+$.

4-(4-Acriloil-3-cianopiperazin-1-il)-7-cloroquinazolin-6-carbonitrilo

A una mezcla de 1-acriloil-4-(7-cloro-6-cianoquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (50 mg, 0.14 mmol) y Et_3N (82 mg, 0.81 mmol) en DCM (10 mL) a RT se agregó anhidrido trifluoroacético (117.6 mg, 0.56 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 0.5 h y se vertió en agua y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1-3% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (15 mg, 32% de rendimiento). RMN-^{1}H **(400 MHz, DMSO-*d6*) δ:** 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.73-4.70 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4.46-4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.25-4.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 353.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 20

SÍNTESIS DE 1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-CICLOPROPILOQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (55)



Se preparó el Compuesto 55 de conformidad con los procedimientos generales del Método B según se describe a continuación:

terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(6-bromo-7-cloroquinazolin-4-il)-2-carbamoilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.414 mmol), ácido ciclopropiloborónico (44 mg, 0.51 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (270 mg, 1.272 mmol), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0.08 mmol) y triciclohexilo fosfina (22 mg, 0.08 mmol) en tolueno (10 mL) y agua (1 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera

de argón durante 16 h. Se retiró el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (100 mg, 56% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z* : 432.4 $[M + H]^+$.

Acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1**.

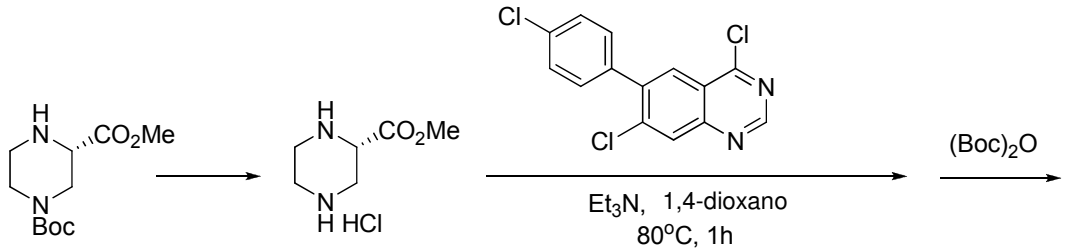
Acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

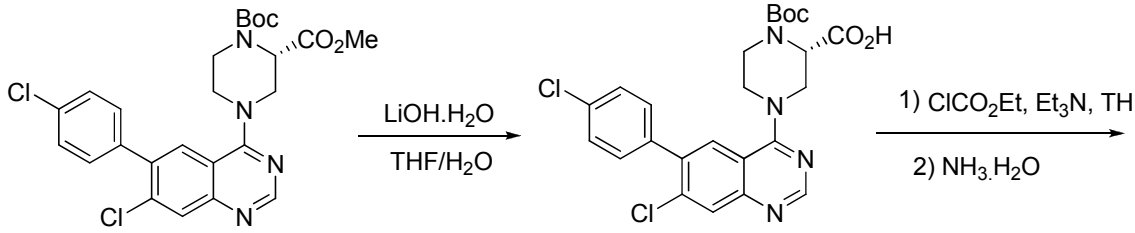
A una solución de 1-acriloil-4-(7-cloro-6-ciclopropiloquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (17 mg, 0.044 mmol) y Et_3N (18 mg, 0.176 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C, se agregó TFAA (18 mg, 0.088 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (10 mg, 62% de rendimiento) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400

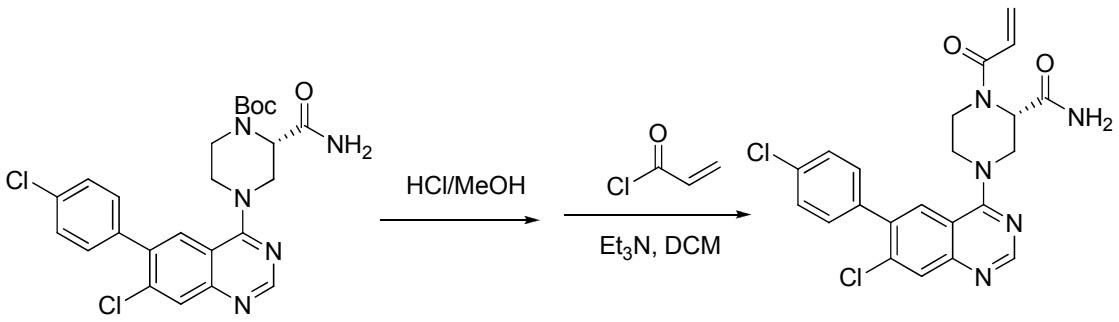
MHz, CDCl3) δ: 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.6 (dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.5 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.0 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 6.0–5.9 (m, 1H), 4.4 (dd, *J* = 2, 13.2 Hz, 1H), 4.3–4.1 (m, 2H), 3.9–3.8 (m, 1H), 3.3–3.1 (m, 2H), 2.4–2.3 (m, 1H), 1.2–1.1 (m, 2H), 1.0–0.9 (m, 2H). **ESI–MS** *m/z* : 368.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 21

SÍNTESIS DE (S)-1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBOXAMIDA (54)







Se preparó el Compuesto 54 de conformidad con los

procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

clorhidrato de (S)-Metil piperazin-2-carboxilato

Una mezcla de (S)-terc-butil metil piperazin-1,3-dicarboxilato (366 mg, 1.5 mmol) y HCl en MeOH (20 mL, 2.9 M) fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (270 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

(S)-1-terc-butil 2-metil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato

La mezcla obtenida anteriormente de clorhidrato de (S)-metil piperazin-2-carboxilato crudo, 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (310 mg, 1 mmol), DIEA (1.29 g, 10 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) fue agitada durante 1 h a 80°C. Posteriormente la mezcla fue enfriada hasta RT y se agregó di-terc butilo bicarbonato (327 mg, 1.5 mmol). La mezcla fue agitada durante 16 h y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:50) para obtener el producto deseado (300 mg, 58% de rendimiento, 2 pasos) en forma de aceite sólido. **ESI-MS** *m/z*: 517.5 $[M + H]^+$.

Ácido (S)-1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxílico

A una solución de(S)-1-terc-butil 2-metil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (300 mg, 0.58 mmol) en mezcla de 1:1 tetrahidrofurano y agua (20 mL) a RT, se agregó $LiOH.H_2O$ (49 mg, 1.16 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada durante 1 h y seguidamente se acidificó con HCl acuoso (1 N) para ajustar el pH hasta 3-5. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (230 mg) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

(S)-terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxilic (230 mg, 0.46 mmol), Et_3N (139 mmg, 1.37 mmol) en THF (5 mL) a 0°C, se agregó etil cloroformiato (148 mg, 1.37 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0°C durante 1 h, posteriormente se agregó hidróxido de amonio (1 mL, 15 N) y se mantuvo la agitación durante 1 h adicional a RT. Se extrajo la mezcla con etil acetato, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo.* Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice

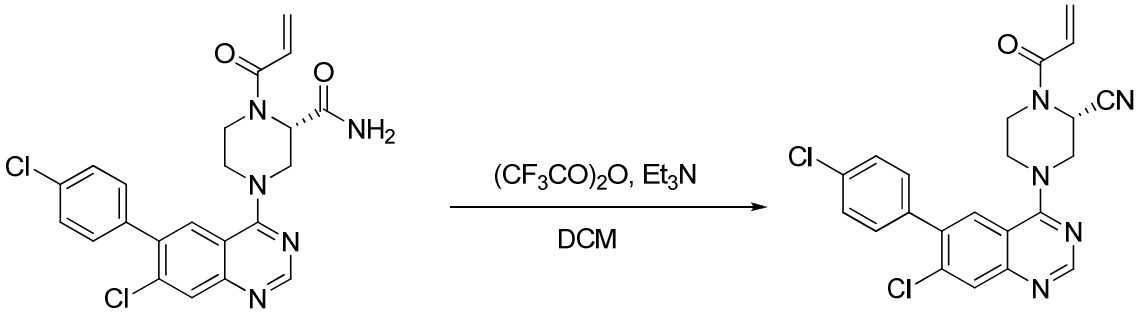
(diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (150 mg, 65% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 502.4 $[M+H]^+$.

(S)-1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto titular a partir de (S)-terc-butil 2-carbamoil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilatoin en 2 pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **1**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.5 (m, 5H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.9-6.6 (m, 1H), 6.2 (d, *J* = 2.4, 17.6 Hz, 1H), 5.8-5.7 (m, 1H), 5.0-4.8 (m, 1H), 4.7 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 456.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 22

SÍNTESIS DE (S)-1-ACRILOIL-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (59)



Se preparó el Compuesto 59 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe

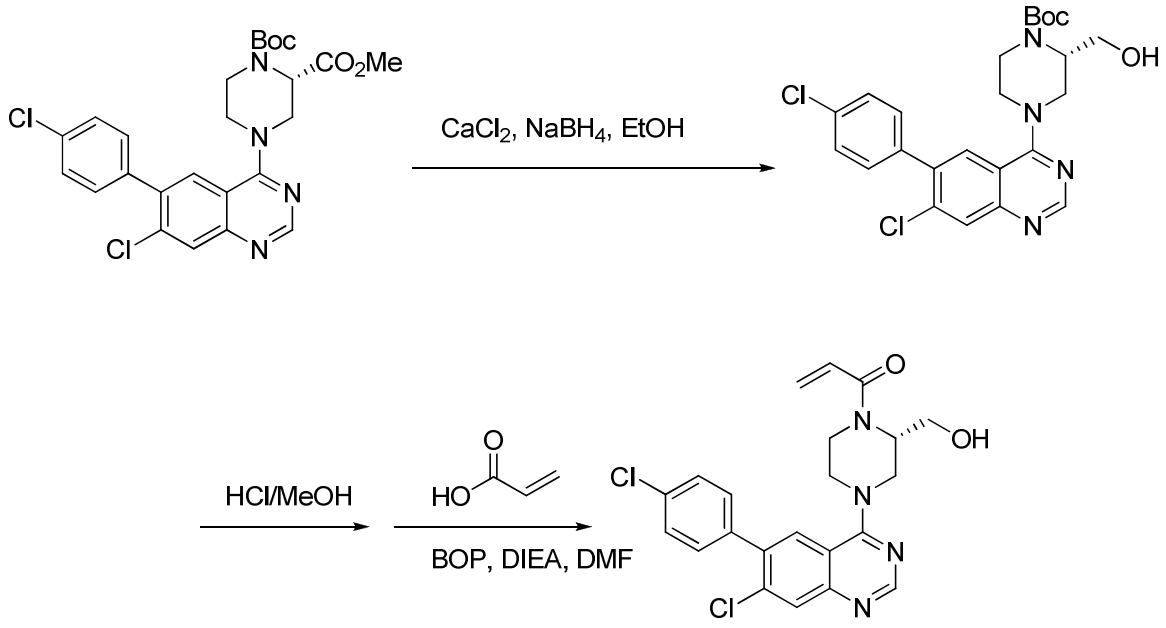
a continuación:

(S)-1-Acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo

A una solución de(S)-1-acriloil-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (23 mg, 0.05 mmol) y Et_3N (20 mg, 0.2 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C, se agregó anhídrido trifluoroacético (21 mg, 0.1 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (15 mg, rendimiento 68%) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.3 (dd, *J* = 2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 5.7 (m, 1H), 4.6 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 4.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 438.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 23

SÍNTESIS DE (S)-1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2-(HIDROXIMETIL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (63)



Se preparó el Compuesto 63 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

(S)-terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

A una solución de(S)-1-terc-butil 2-metil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1,2-dicarboxilato (200 mg, 0.387 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó $CaCl_2$ (215 mg, 1.933 mmol) y $NaBH_4$ (74 mg, 1.933 mmol) a 0°C. La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 16 h. Se filtró la mezcla y se lavó con

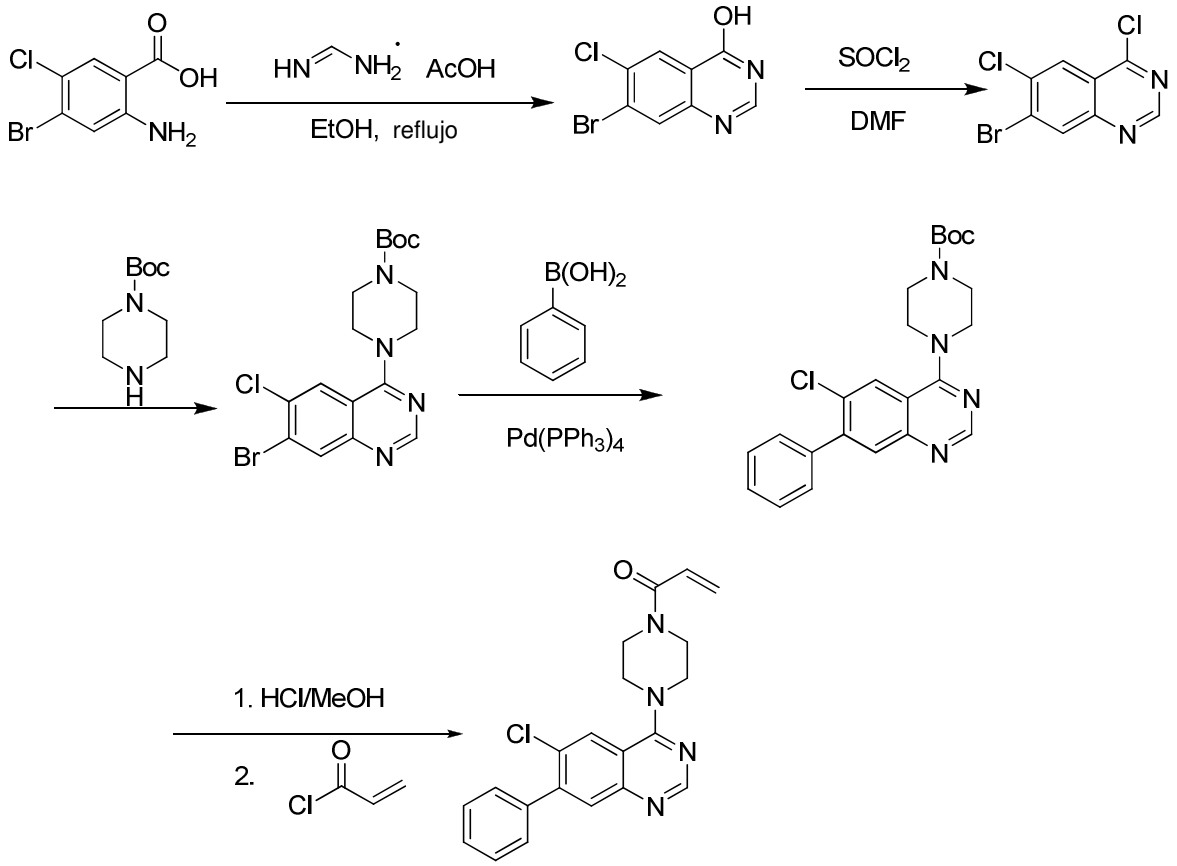
etilanol. Se concentró la mezcla *in vacuo y se* purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el producto deseado (80 mg, 42% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 489.4 $[M+H]^+$.

1-((S)-4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de (S)-terc-butil 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **13**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.3-8.1 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 2, 10.4 Hz, 1H), 5.1-4.9 (m, 1H), 4.3-4.1 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 443.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 24

SÍNTESIS DE 1-(4-(6-CLORO-7-FENILQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (67)



Se preparó el Compuesto 67 de conformidad con los procedimientos generales del Método B según se describe a continuación:

7-Bromo-6-cloroquinazolin-4-ol

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (500 mg, 2mmol) en EtOH (20 mL) a RT, se agregó acetato de formamidina (620 mg, 6 mmol). Se llevó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se concentró la

mezcla *in vacuo y* se lavó el residuo mediante solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y una mezcla de etil acetato/éter de petróleo = 1:2. Se secó el sólido *in vacuo* para obtener el producto (520 mg, 100% de rendimiento) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. **ESI-MS** *m/z*: 259.0 $[M+H]^+$.

7-Bromo-4,6-dicloroquinazolina

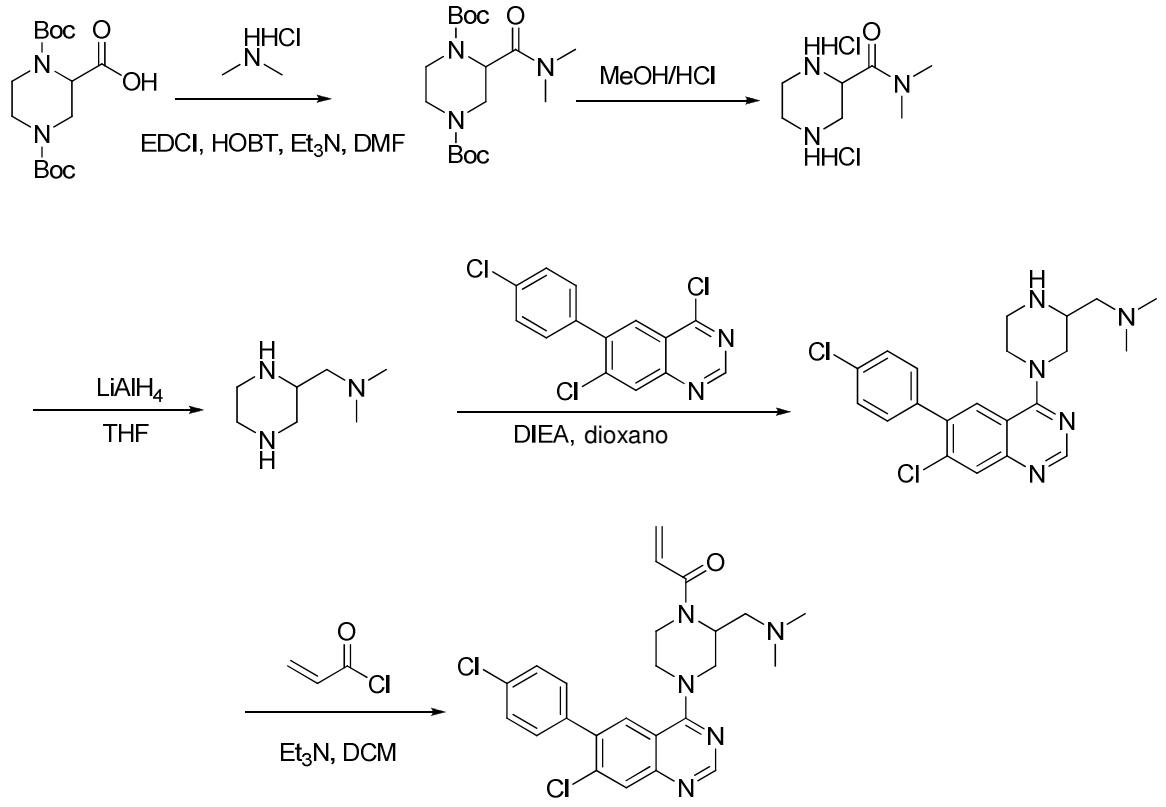
A una solución de 7-bromo-6-cloroquinazolin-4-ol (520 mg, 2 mmol) en cloruro de tionilo (15 mL) se agregó una gota de DMF. La mezcla fue sometida a reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo,* se usó directamente el residuo en el paso siguiente sin purificación adicional.

1-(4-(6-Cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina en cuatro pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ: 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 6.85 (dd, *J* = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.2 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.9-3.7 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 379.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2-((DIMETILAMINO)METIL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (60)



Se preparó el Compuesto 60 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

di-terc-butil 2-(dimetilocarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato

Una mezcla de ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (5 g, 15.13 mmol), dimetiloamina clorhidrato de (1.3 g, 15.13 mmol), EDCI (4.3

g, 22.7 mmol), HOBt (3.1 g, 22.7 mmol) y DMF (100 mL) a 0°C, se agregó Et_3N (4.6 g, 45.39 mmol). Seguidamente se calentó la mezcla hasta RT y se mantuvo la agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con etil acetato, se lavó la capa orgánica combinada con solución $NaHCO_3$, salmuera y se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se lavó el residuo con éter de petróleo para obtener el producto deseado (3.64 g, 67% de rendimiento).

N,N-Dimetilpiperazin-2-carboxamida diclorhidrato de

Una mezcla del producto obtenido anteriormente de di-terc-butil 2-(dimetilocarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato crudo, HCl en MeOH (50 mL, 2.9 M) fue llevada a agitación a RT durante 1 h, se evaporó el solvente para obtener el producto crudo (2.4 g).

N,N-Dimetilo-1-(piperazin-2-il)metanamina

A una mezcla del producto crudo obtenido anteriormente de N,N-dimetilpiperazin-2-carboxamida diclorhidrato de (2.4 g, 10.43 mmol) y THF (50 mL) a -40°C, se agregó lentamente $LiAlH_4$ (1.6 g, 41.73 mmol). La mezcla fue calentada hasta reflujo durante 3 h y enfriado hasta RT. Fue enfriada bruscamente con $10H_2O.Na_2SO_4$ y se filtró, se lavó con etil acetato. Se secó el filtrado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (693 mg, 47% de rendimiento).

1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-

il)-N,N-dimetilometanamina

Una mezcla de N,N-dimetilo-1-(piperazin-2-il)metanamina (200 mg, 0.68 mmol), 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (111 mg, 0.77 mmol), DIEA (397 mg, 3.08 mmol) y dioxano (10 mL) fue llevada a agitación a 80°C durante 30 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/ dicloroetano = 1 : 20) para obtener el producto deseado (78 mg, 30% de rendimiento). **ESI-MS** m/z: 416.3 $[M+H]^+$.

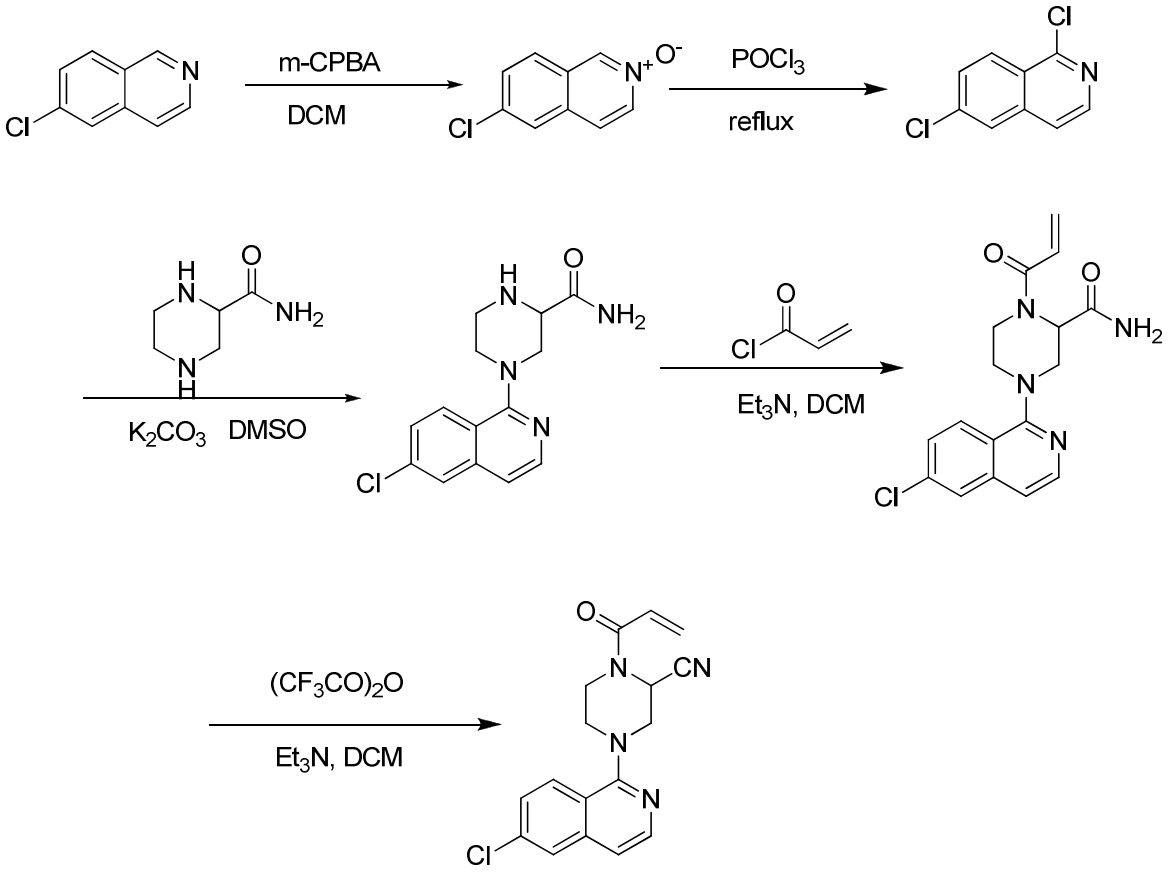
1-(4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una mezcla de 1-(4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)-N,N-dimetilometanamina (78 mg, 0.19 mmol), Et_3N (58 mg, 0.57 mmol) y diclorometano (15 mL) a 0°C, se agregó cloruro de acrilolilo (20 mg, 0.22 mmol). La reacción fue llevada a agitación a RT durante 30 min y se apagó con agua, se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, sulfate de sodio anhidro,

se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 30:1) para obtener el producto deseado (32 mg, 36% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.70 (s, 1H), 8.57-8.56 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.17-6.13(m, 1H), 5.75-5.72(m, 1H), 4.76-4.74 (m, 0.5 H) 4.70-4.57 (m, 1H), 4.36-3.29 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 0.5H), 3.46 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.87 (s, 6H). **ESI-MS** m/z: 470.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 26

SÍNTESIS DE 1-ACRILOIL-4-(6-CLOROISOQUINOLIN-1-IL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (61)



Se preparó el Compuesto 61 de conformidad con los procedimientos generales del Método D según se describe a continuación:

6-Cloroisoquinolina 2-óxido

A una solución agitada de 6-cloroisoquinolina (1.0 g, 6.1 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (1.57 g, 9.2 mmol). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se retiró el

precipitado por filtración y se lavó con diclorometano, se lavó el filtrado dos veces con solución $NaHCO_3$. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (1.05 g, 96% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 180.2 $[M + H]^+$.

1,6-Dicloroisoquinolina

Una mezcla de 6-cloroisoquinolina 2-óxido (1.0 g, 5.58 mmol) y $POCl_3$ (10 mL) fue calentada hasta reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta RT, la mezcla de reacción se vertió en agua glacial y se extrajo con diclorometano. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo deseado el cual fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

4-(6-Cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida

A una solución agitada de 1,6-dicloroisoquinolina (500 mg, 2.56 mmol) en DMSO (5 mL) a RT, se agregó piperazin-2-carboxamida (425.6 mg, 2.56 mmol) y K_2CO_3 (1.05 g, 7.68 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (80 mg, 12% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 291$[M + H]^+$.

Acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida

A una mezcla de 4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida (50 mg, 0.172 mmol), trietiloamina (52.1 mg, 0.51 mmol) en diclorometano (20 mL), se agregó en gotas cloruro de acrilolilo (15.6 mg, 0.172 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 30 min, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1) para obtener el producto deseado (45 mg, 76.3% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 345 $[M+H]^+$.

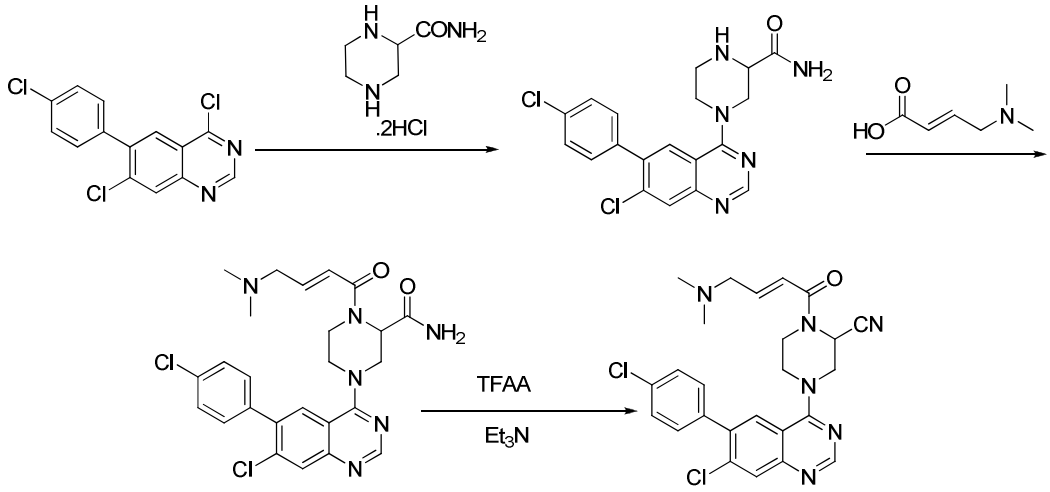
Acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carbonitrilo

A una mezcla de 1-acriloil-4-(6-cloroisoquinolin-1-il)piperazin-2-carboxamida (40 mg, 0.116 mmol), trietiloamina (46.8 mg, 0.46 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C,) se agregó anhidrido trifluoroacético (50 mg, 0.233 mmol. La mezcla de reacción fue calentada hasta RT durante 1 h, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1) para obtener el producto deseado (20 mg, 53% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.25 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11

(s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.97 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 327 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 27

SÍNTESIS DE (E)-4-(7-CLORO-6-(4-CLOROFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-1-(4-(DIMETILAMINO)BUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-2-CARBONITRILO (66)



Se preparó el Compuesto 66 de conformidad con los procedimientos generales del Método A según se describe a continuación:

4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida

Una mezcla de 4,7-Dicloro-6-(4-clorofenil)quinazolina (769 mg, 2.48 mmol), piperazin-2-carboxamida diclorhidrato de (498 mg, 2.48 mmol), DIPEA (3.2 g, 24.8 mmol) y 1,4-dioxano (20mL) fue llevada

a agitación a 80°C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:20) para obtener el producto deseado (486 mg, 48.7% de rendimiento).

(E)-4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-2-carboxamida

A una mezcla de 4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida (100 mg, 0.26 mmol), BOP (256.6 mg, 0.58 mmol), ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (48 mg, 0.58 mmol) en diclorometano (10 ml) a RT, se agregó DIEA (108.6 mg, 0.78 mmol). La mezcla fue agitada durante 30 min, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (metanol/dicloroetano = 1:10) para obtener el producto deseado (50 mg, 39% de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^+$

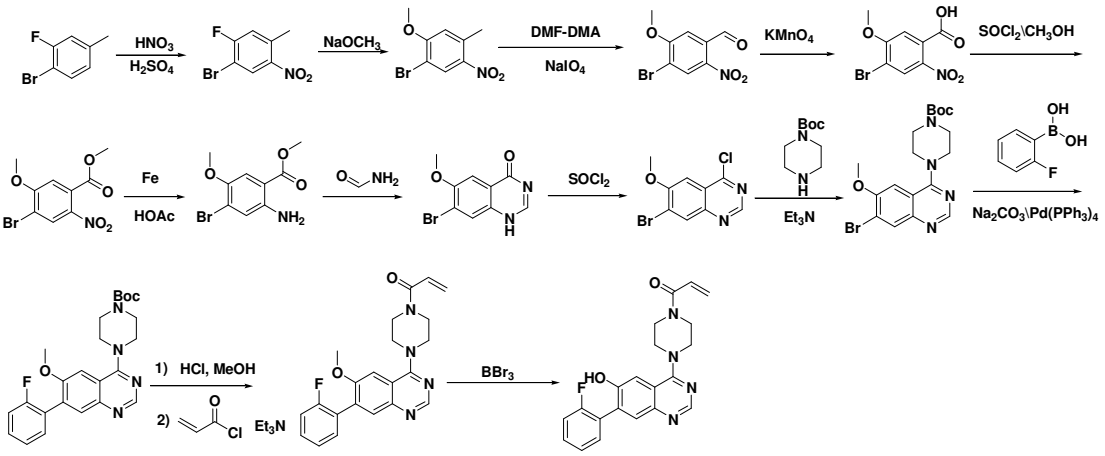
(E)-4-(7-Cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-1-(4-

(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo

A una solución de (E)-4-(7-cloro-6-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)-1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-2-carboxamida (50 mg, 0.10 mmol) y Et_3N (0.05 mL, 0.40 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C, se agregó TFAA (51 mg, 0.20 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (14 mg, 29% de rendimiento) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.76 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8, 24 Hz, 4H), 6.78-6.72 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 495.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 28

SÍNTESIS DE 1-(4-(7-(2-FLUOROFENIL)-6-HIDROXIQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 28 es una preparación ejemplo de conformidad con el Método B De Síntesis General.

1-Bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno

Se agregó HNO_3 (9 mL) a una solución de1-bromo-2-fluoro-4-metilobenceno (5.35 g, 28.30 mmol) en H_2SO_4 (25 mL) mientras se mantenía a -20 °C y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 10 min. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto en forma de sólido amarillo (5.3g, 80 % de rendimiento).

1-Bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno

Se agregó Na (351 mg, 15.28 mmol) a CH_3OH (20 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 30

min. Se agregó 1-Bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno (3.25 g, 13.89 mmol) a la mezcla y seguidamente se realizó la agitación a 30 °C durante 2 h. Se retiró el solvente y se disolvió el residuo en H_2O, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:50) para obtener el producto en forma de sólido blanco (3.0 g, 87.8% de rendimiento).

4-Bromo-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído

Una mezcla de 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno (3.7 g, 15.04 mmol) y DMF-DMA (5.41 g, 45.12 mmol) en DMF (40 mL) fue llevada a agitación a 140 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró in vacuo. Se disolvió el residuo en DMF (40 mL) y se agregó a una solución de $NaIO_4$ (19.22 g, 90.24 mmol) en DMF (120 mL) y H_2O (30 mL) a 0°C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 30°C durante 16 h, se enfrió bruscamente con H_2O y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato/éter de petróleo = 1:20) para obtener el producto como un sólido blanquecino (1.52 g, 38.9% de rendimiento).

Ácido 4-Bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoico

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoico (1.52 g, 5.84 mmol) y $KMnO_4$ (5.53 g, 35.04 mmol) en CH_3CN (40 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con H_2O, se ajustó el pH en 3-4 con 1N HCl y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto como un sólido blanquecino (1.24 g, 77.4% de rendimiento).

metil 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoato

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoico (1.24 g, 4.52 mmol) y $SOCl_2$ (5 mL) en CH_3OH (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h, Posteriormente se retiró el solvente y se disolvió el residuo en H_2O, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto en forma de sólido blanquecino (1.3 g, 99% de rendimiento).

Metil 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoato

Una mezcla de metil 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoato (1.3 g, 4.48 mmol) y Fe (1.25 g, 22.4 mmol) en ácido acético (10 mL) y H_2O (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con solución $NaHCO_3$ acuosa

saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:4) para obtener el producto deseado (1.1 g, 94% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

7-Bromo-6-metoxiquinazolin-4(1H)-ona

Se preparó el producto a partir de metil 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoato en 6 pasos según el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. **ESI-MS** *m/z*: 393.8 $[M + H]^+$.

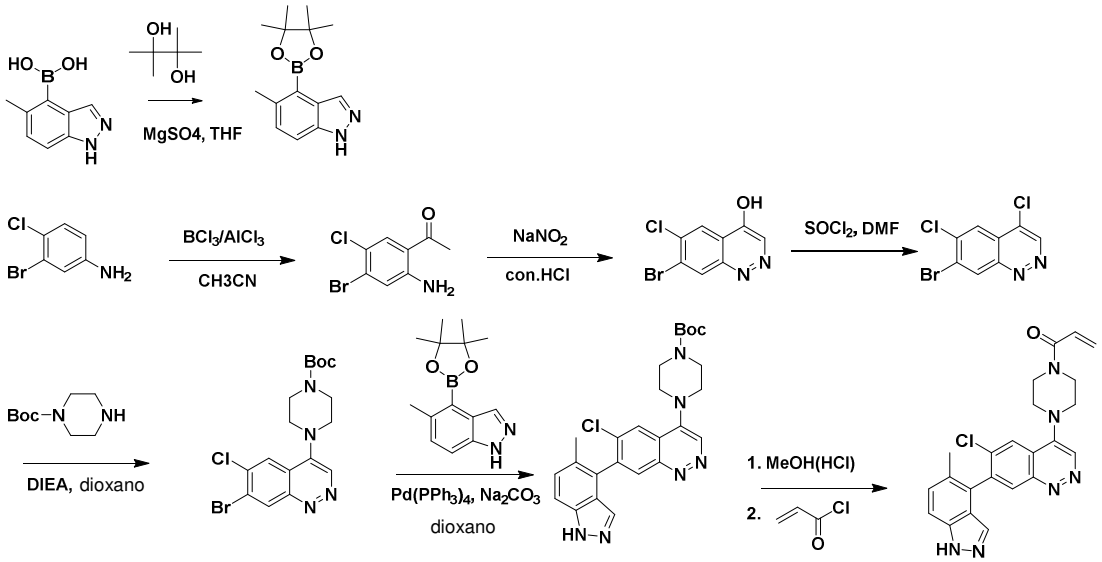
1-(4-(7-(2-Fluorofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se agregó BBr_3 (127 mg, 0.51 mmol) a una solución de1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 0.051 mmol) en diclorometano (5 mL) a -78 °C y se realizó agitación a 40 °C durante 1 h. Posteriormente fue enfriada hasta -78 °C, se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada, se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (7 mg, 36 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.44 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz,

1H), 6.18 (dd, *J* =2.0, 16.4 Hz, 1H) 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.82–3.68 (m, 8H). **ESI–MS** *m/z*: 379.3 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 29

Síntesis de 1–(4–(6–cloro–7–(5–metil–1H–indazol–4–il)cinnolin–4–il)piperazin–1–il)prop–2–en–1–ona



El Ejemplo 29 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método N De Síntesis General

5–metil–4–(4,4,5,5–tetrametilo–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol

A una solución de ácido 5–metil–1H–indazol–4–il–4–borónico (300 mg, 1.7 mmol) en THF (20 mL), se agregó pinacol (249 mg, 2.1 mmol) y $MgSO_4$ (614 mg, 5.1 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 45 °C durante 3 h. Se filtró la mezcla y se enjuagó con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto deseado (330 mg, 75% de rendimiento).

1-(2-Amino-4-bromo-5-clorofenil)etanona

A una solución agitada de BCl_3 (51 mL, 51 mmol) en tolueno a 0 °C, se agregó en gotas 3-bromo-4-clorobencenamina (10 g, 48.4 mmol) en CH_3CN (90 mL) durante 20 min. A esta suspensión, $AlCl_3$ (7.1 g, 53.2 mmol) se agregó en tres porciones. La mezcla fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. La mezcla fue enfriada hasta 0 °C, se agregó HCl (4 N, 100 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con 2 N HCl y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 4 : 1) para obtener el producto deseado (1.6 g, 11% de rendimiento).

7-Bromo-6-clorocinnolin-4(1H)-ona

A una mezcla de HCl concentrado (20 mL) y 1-(2-amino-4-bromo-5-clorofenil)etanona (1.6 g, 6.44 mmol) a 0 °C, se agregó lentamente nitrito de sodio (466 mg, 6.76 mmol) en agua (1 mL) (durante 30 min). La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a 60 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener el producto deseado (1.4 g,

84% de rendimiento).

7-Bromo-4,6-diclorocinnoline

Se agregó cloruro de tionilo (10 mL) y DMF (3 gotas) a 7-bromo-6-clorocinnolin-4(1H)-ona (1.4 g, 5.4 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 2 h. Se concentró la mezcla in vacuo para obtener el producto crudo (1.5 g) el cual fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-butil 4-(7-bromo-6-clorocinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-diclorocinnolina (1.5 g, 5.4 mmol), terc-butil piperazin-1-carboxilato (1.51 g, 8.1 mmol), DIEA (2.1 g, 16.2 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se vertió en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 1: 1) para obtener el producto deseado (1.8 g, 78% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 429.05 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil 4-(7-bromo-6-clorocinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (138 mg, 0.32 mmol)

y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (250 mg, 0.97 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL), se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.0325 mmol) y Na_2CO_3 (136 mg, 1.28 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 100 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (140 mg, 91% de rendimiento).

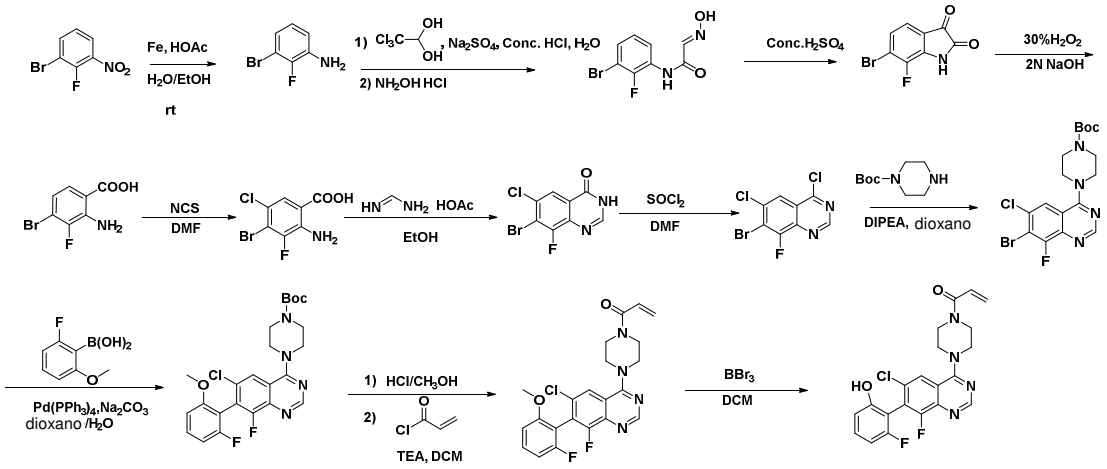
1-(4-(6-Cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

La mezcla de 4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)cinnolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (140 mg, 0.29 mmol) en HCl/MeOH (20 mL, 2.8 N) fue agitada durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y Et_3N (88 mg, 0.87 mmol). Esta mezcla fue enfriada hasta - 60 °C, se agregó lentamente cloruro de acrilolilo (26 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se dividió la mezcla entre etil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (12 mg, 10% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* =10.8,

16.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.91–3.88 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 433.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 30

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 30 proporciona una pareparación ejemplar de conformidad con el Método O De Síntesis General

3-Bromo-2-fluorobencenamina

A una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (13.75 g, 62.76 mmol), HOAc (26.36 g, 439 mmol), EtOH (150 mL) y H_2O (60 mL) a temperatura ambiente, se agregó en porciones polvo ferroso (9.14 g, 163 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h y seguidamente fue neutralizada con NaOH (5 N) solución. Entonces se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in*

vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 10 : 1) para obtener el producto deseado (7.77 g, 65% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

N-(3-Bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

Una mezcla de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (8.09 g, 49.33 mmol) y Na_2SO_4 (53 g, 370 mol) fue disuelta en agua y calentada hasta 35 °C. Se agregó 3-Bromo-2-fluorobencenamina (7.77 g, 41.11 mmol) en agua, seguido de solución acuosa HCL 35% (4.6 mL) e hidroxilamina clorhidrato de (9.08 g, 131.6 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 90 °C durante 16 h y se formó un precipitado amarillo. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con agua, se realizó el secado en el aire para obtener el producto deseado (6.5 g, 61% de rendimiento).

6-Bromo-7-fluoroindoline-2,3-diona

Al ácido sulfúrico concentrado (20 mL), se agregó N-(3-bromo-2-fluorofenil) -2-(hidroxiimino)acetamida (1.82 g, 7.03 mmol) a 60 °C. Se elevó la temperatura hasta 90 °C y se mantuvo durante 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se recogió el precipitado amarillo mediante filtración; se realizó el secado para obtener el producto deseado (1.41 g, 82% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 11.75 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.7,

7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

Ácido 2-Amino-4-bromo-3-fluorobenzoico

A una solución de 6-bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona (1.41 g, 5.80 mmol) en 2 N NaOH (15 mL), se agregó solución de H_2O_2 (30%, 3 mL) a 0 °C y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió la mezcla en agua glacial y la solución se acidificó con solución HCl conc. Se recogió el precipitado mediante filtración se realizó el secado en el aire para obtener el producto deseado (1.2 g, 89% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Ácido 2-Amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoic (234 mg, 1.00 mmol) en DMF (10 mL), se agregó NCS (134 mg.1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 70 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial. Se recogió el precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua se realizó el secado para obtener el producto deseado (209 mg, 78% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 269.8 $[M + H]^+$.

7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (1.07 g, 3.98 mmol) en EtOH (15 mL), se agregó acetato de formamidina (4.92 g, 47.76 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida fue

llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo*. Se dividió el residuo entre etil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / metanol = 100 : 1 a 50 :1) para obtener el producto deseado (600 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 278.9 $[M + H]^+$.

7-Bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina

Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (600 mg, 2.16 mmol), $SOCl_2$ (30 mL) y DMF (3 gotas) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (639 mg), el cual se usó directamente en el paso siguiente.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina **(**639 mg, 2.16 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se agregó terc-butil piperazin-1-carboxilato (1.21 g, 6.48 mmol) y DIPEA (1.39 g, 10.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50 °C durante 3 h.

Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se dividió el residuo entre etil acetato y solución $NaHCO_3$ saturada. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / metanol = 100 :1) para obtener el producto deseado (950 mg, 98% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 446.1 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (45 mg, 0.1 mmol), ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (85 mg, 0.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0.05 mmol) y Na_2CO_3 (53 mg, 0.5 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (8 mL/2 mL) fue llevada a agitación a 85 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / metanol = 100 :1) para obtener el producto deseado (46 mg, 92 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 491.2 $[M + H]^+$.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-

ona

Una mezcla de terc-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (136 mg, 0.277 mmol) y HCl en MeOH (6 mL, 2.8 N) fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo (118 mg) en forma de sólido amarillo el cual se usó directamente en el paso siguiente.

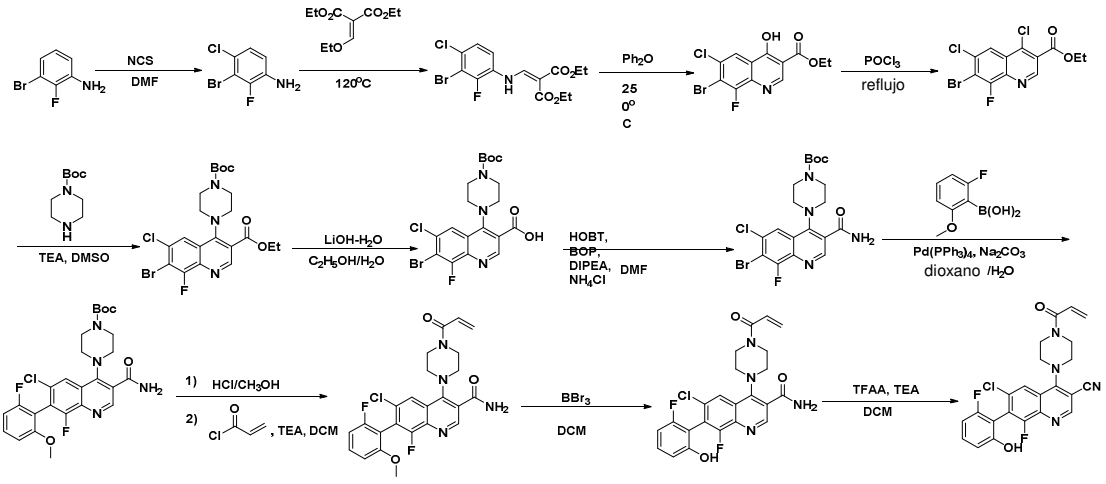
Se agregó cloruro de acrilolilo (30 mg, 0.33 mmol) a la mezcla del crudo obtenido anteriormente 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolina (118 mg, 0.277 mmol) en Et_3N (140 mg, 1.38 mmol) y diclorometano (15 mL) a 0 °C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 80:1) para obtener el producto deseado (61 mg, 49% de rendimiento) en forma de sólido.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (61 mg, 0.137 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C en atmósfera de argón, se agregó BBr_3 (343 mg.1.37 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada a -30 °C y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado (45 mg, 76% de rendimiento) en forma de sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 6.16-6.20 (m, 1H), 5.73-5.76 (m, 1H), 3.77-3.93 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 431.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 31

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo



El Ejemplo 31 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con Método P De Síntesis General

3-Bromo-4-cloro-2-fluorobencenamina

A una solución de 3-bromo-2-fluorobencenamina (1.9 g, 10 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente, se agregó NCS (1.4 g, 10.5 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 30 : 1) para obtener el producto deseado (1.15 g, 51% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 225.9 $[M + H]^+$.

Dietil 2-((3-bromo-4-cloro-2-fluorofenilamino)metilen)malonato

Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-2-fluorobencenamina (2.3 g, 10.2 mmol) y dietil 2 - (etoximetilen)malonato (2.42 g, 11.22 mmol) fue llevada a agitación a 120 °C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó éter de petróleo. La mezcla fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se recogió el precipitado mediante filtración, se realizó el secado para obtener el producto deseado (2.76 g, 68.7% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 395.9 $[M + H]^+$.

Etil 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato

Se suspendió dietil 2-((3-bromo-4-cloro-2-fluorofenilamino)metilen)malonato (2.76 g, 6.99 mmol) en Ph_2O (20 mL). La mezcla fue llevada a agitación a 250 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se agregó 100 mL de éter de petróleo. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se enjuagó con éter de petróleo (100 mL) para obtener el producto deseado (1.85 g, 76% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 349.9 $[M + H]^+$.

Etil 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato

Una mezcla de etil 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato (1.85 g, 5 .31 mmol) y $POCl_3$ (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 4 h. Se

permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.41 g).

Etil 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato

Una mezcla de etil 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato (1.41 g, 3.84 mmol), terc-butil piperazin-1-carboxilato (1.43 g, 7.68 mmol), Et_3N (1.55 g, 15.36 mmol) y DMSO (20 mL) fue llevada a agitación a 80°C en atmósfera de argón durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en agua glacial. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (éter de petróleo / etil acetato = 3 : 1) para obtener el producto deseado (1.96 g, 98% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 518.1 $[M + H]^+$.

Ácido 4-(4-(terc-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxílico

A una solución de etilo4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato (517 mg, 1 mmol) en $EtOH/H_2O$ (16 mL/8 mL), se agregó $LiOH.H_2O$ (126 mg, 3 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h y se

vertió en agua glacial. La mezcla se acidificó con solución 1N HCl y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (489 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 489.1 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(7-bromo-3-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxílico (290 mg, 0.59 mmol), HOBt (121 mg, 0.89 mmol), NH_4Cl (63 mg, 1.18 mmol), DIPEA (306 mg, 2.37 mmol) en DMF (16 ml) a temperatura ambiente, se agregó BOP (393 mg, 0.89 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 15:1) para obtener el producto deseado (160 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 533.2 $[M + H]^+$.

terc-butil-4-(3-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil-4-(7-bromo-3-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.21 mmol), ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (174 mg,

1.025 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) y Na_2CO_3 (109 mg, 1.02 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (12 mL/3 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado (71 mg, 65% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxamida

Una mezcla de terc-butil 4-(3-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (71 mg, 0.13 mmol) y HCl en MeOH (8 mL, 2.8 N) fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinolin-3-carboxamida clorhidrato de crudo.

El compuesto crudo obtenido anteriormente fue disuelto en Et_3N (40 mg, 0.40 mmol) y diclorometano (15 mL) y enfriado hasta 0°C; se agregó a la mezcla cloruro de acrilolilo (14 mg, 0.16 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para

obtener el producto deseado (62 mg, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 487.2 $[M + H]^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carboxamida

A una solución de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxamida (62 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C en atmósfera de argón, se agregó BBr_3 (317 mg, 1.27 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada a -30 °C y la solución acuosa se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado en forma de sólido amarillo (60 mg, 100% de rendimiento).

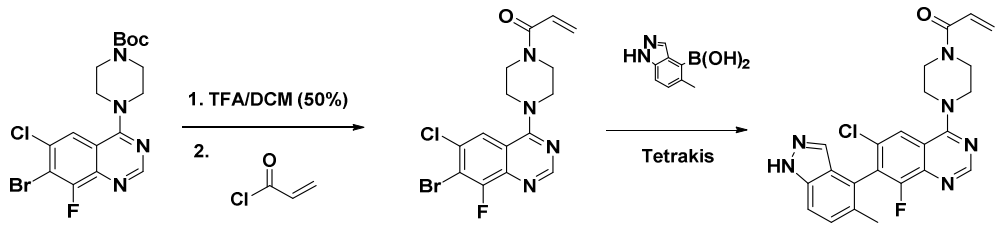
4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo

A una mezcla de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carboxamida, se agregó TEA (64 mg, 0.635 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C, TFAA (80 mg, 0.38 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h y seguidamente se vertió en solución $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante TLC

preparatoria para obtener el producto deseado (15 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 0.4, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.81-6.94 (m, 3H), 6.17-6.22 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 4H), 3.73 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 455.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 32

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazoli-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 32 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método Q De Síntesis General

1-(4-(7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0.67 mmol) en TFA y DCM (50% TFA, 5 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la mezcla in vacuo. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó con solución $NaHCO_3$ saturada. Se realizó el secado de la capa orgánica con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se disolvió el residuo en DCM a 0 °C, se agregó iPr_2NEt (262 mg,

2 mml), seguido de cloruro de acrilolilo (122 mg, 1.35 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo por medio de Isolera One (MeOH/DCM = 0 – 3%) para obtener el producto deseado (250 mg, 93% de rendimiento).

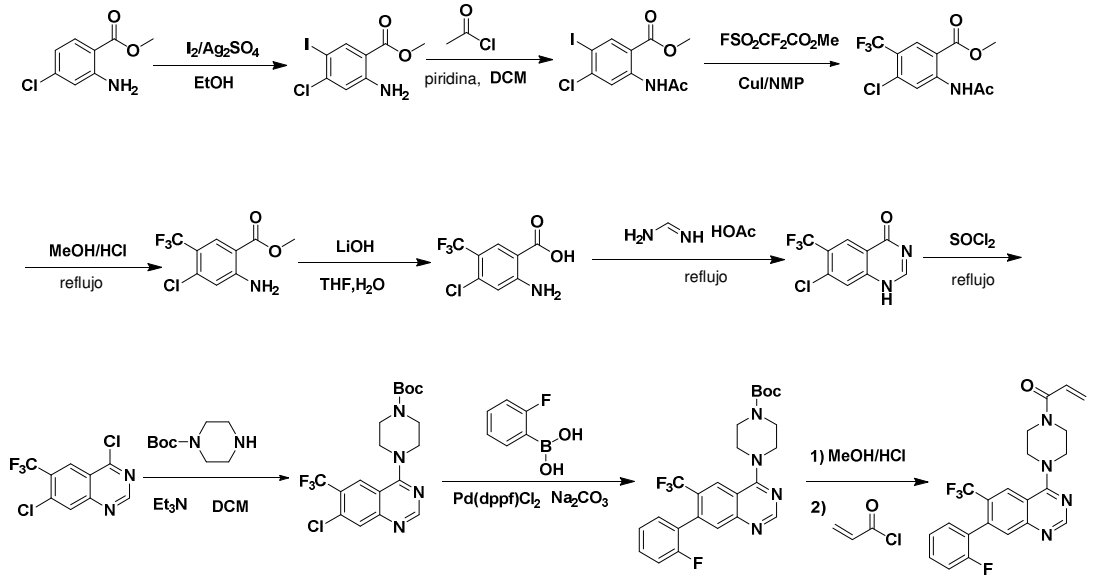
1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de ácido 1-(4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 0.075 mmol), (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico (20 mg, 0.113 mmol) y Tetraquis (43 mg, 0.038 mmol) en cosolvente de 1,4-dioxano (3 mL) y 1 M Na_2CO_3 (0.5 mL) fue calentada en reactor de microondas a 120 °C durante 15 min. Se dividió la mezcla entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo via Isolear One (MeOH/DCM = 0 – 10%) seguido de TLC preparatoria (MeOH/DCM = 10%) para obtener el producto deseado (9 mg, 26.6% de rendimiento). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 10.5, 17 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 1.5, 17 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.5, 10.5 Hz, 1H), 3.78-4.02 (m, 8H), 2.25 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 451.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 33

Síntesis de 1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-

ona



El Ejemplo 33 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método R De Síntesis General

Metil 2-amino-4-cloro-5-yodobenzoato

A una mezcla de I_2 (6.8 g, 27.0 mmol) y Ag_2SO_4 (8.4 g, 27.0 mmol) en EtOH (250 mL), se agregó metil 2-amino-4-clorobenzoato (5.0 g, 27.0 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 45 min. Se filtró el sólido y se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró *in vacuo*. Se extrajo el residuo con diclorometano y se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (6.4 g, 76% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 311.9 $[M + H]^+$.

Metil 2-acetamido-4-cloro-5-yodobenzoato

Una mezcla de metil 2-amino-4-cloro-5-yodobenzoato

(8.4 g, 0.027 mol), se agregó piridina (6.4 g, 0.081 mol) en diclorometano (250 mL) a 0 °C, acetil cloruro (2.5 g, 0.032 mol). La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (7.6 g, 80% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*:353.9 $[M + H]^+$.

Metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato

A una solución agitada de metil 2-acetamido-4-cloro-5-yodobenzoato (2.5 g, 7.08 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (2.72 g, 14.2 mmol) en NMP (30 mL) a RT, se agregó CuI (0.4 g, 2.12 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80 °C durante 16 h. La mezcla se apagó con agua y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (1.8 g, 90% de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. **ESI-MS** *m/z*: 296.4 $[M+H]^+$.

Metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato

Una mezcla de metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato (800 mg, 2.71 mmol) en HCl/MeOH (2.85

mol/L, 10 mL) fue llevada a agitación a 80 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado el cual fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ácido 2-Amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoico

A una mezcla de metil 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoato (600 mg, 2.55 mmol) en THF (10 mL) y agua (2.5 mL) a RT, se agregó $LiOH.H_2O$ (408 mg, 10.21 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con H_2O, se acidificó con HCl para ajustar el pH en 4 y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (500 mg, 82 % de rendimiento) en forma de sólido.

7-Cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-ol

Una mezcla de ácido 2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoico (500 mg, 2.09 mmol) y acetato de formamidina (430 mg, 4.18 mmol) en 2-etoxietanol (15 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto deseado (500 mg, 96% de rendimiento) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. **ESI-MS** *m/z*: 249.3 $[M+H]^+$.

4,7-Dicloro-6-(trifluorometil)quinazolina

A una suspensión de 7-cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-ol (500 mg, 0.016 mol) en $SOCl_2$ (20 mL), se agregó DMF (una gota) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se concentró la mezcla in vacuo para obtener el producto crudo el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-butil 4-(7-cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato.

A una solución de 4,7-Dicloro-6-(trifluorometil)quinazolina (500 mg, 1.88 mmol) y Et_3N (3.33 g, 33 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó terc-butil piperazin-1-carboxilato (3.07 g, 16.5 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla se lavó con solución NH_4Cl saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50% etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (650 mg, 83 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 417.0 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-(trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

La mezcla de 4-(7-cloro-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.48 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (132.6 mg, 0.96 mmol), $PdCl_2$(dppf) (35 mg, 0.048 mmol), Na_2CO_3 (254 mg, 2.4 mmol)

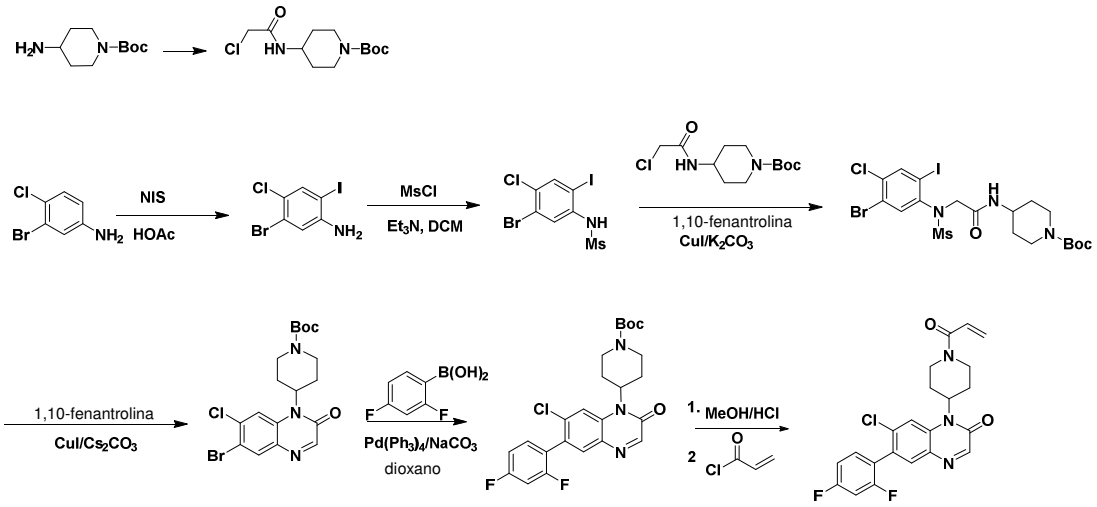
en dioxano (20 mL) y agua (2 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (100 mg, 44% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

1-(4-(6-(Trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-(trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo **1**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* =2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.05-3.77 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 431.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 34

Síntesis de 1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-7-cloro-6-(2,4-difluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



El Ejemplo 34 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con Método S De Síntesis General

terc-butil 4-(2-cloroacetamido)piperidin-1-carboxilato

A una mezcla de terc-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (5 g, 25 mmol), Et_3N (4.5 mL, 32.3 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C, se agregó en gotas 2-cloroacetil cloruro (3.4 g, 30 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta RT y se continuó la agitación hasta terminar la conversión. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ solución acuosa y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (20-50% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (4 g, 57.8% de rendimiento).

5-Bromo-4-cloro-2-yodobencenamina

A una mezcla de 3-bromo-4-clorobencenamina (15 g, 72.6 mmol) en HOAc (100 mL), se agregó NIS (19.6 g, 87.1 mmol)

y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 6 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (5.2 g, 21.6% de rendimiento).

N-(5-Bromo-4-cloro-2-yodofenil)metansulfonamida

A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-yodobencenamina (5.2 g, 15.6 mmol), Et_3N (4.7 g, 46.8 mmol) en diclorometano (60 mL) a 0 °C, se agregó en gotas metanocloruro de sulfonilo (2.2 g, 18.8 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 10 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (5 g, 78.1% de rendimiento).

terc-butil 4-(2-(N-(5-bromo-4-cloro-2-yodofenil)metilosulfonamido)acetamido)piperidin-1-carboxilato

Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-yodo-N-metansulfonybencenamina (1.6 g, 3.9 mmol), terc-butil 4-(2-cloroacetamido)piperidin-1-carboxilato (1.08 g, 3.9 mmol), CuI (74 mg, 0.39 mmol), 1,10-fenantrolina (141 mg, 0.78 mmol), K_2CO_3

(1.1 g, 7.58 mmol) en dioxano (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 12 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se apagó con agua y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (1.5 g, 59% de rendimiento).

terc-Butil 4-(6-bromo-7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(2-(N-(5-bromo-4-cloro-2-yodofenil)metilosulfonamido)acetamido)piperidin-1-carboxilato (1.5 g, 2.31mmol), CuI (44 mg, 0.231 mmol), 1.10-fenanthroline (83 mg, 0.462 mmol), Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.78 mmol) en dioxano (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 12 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado

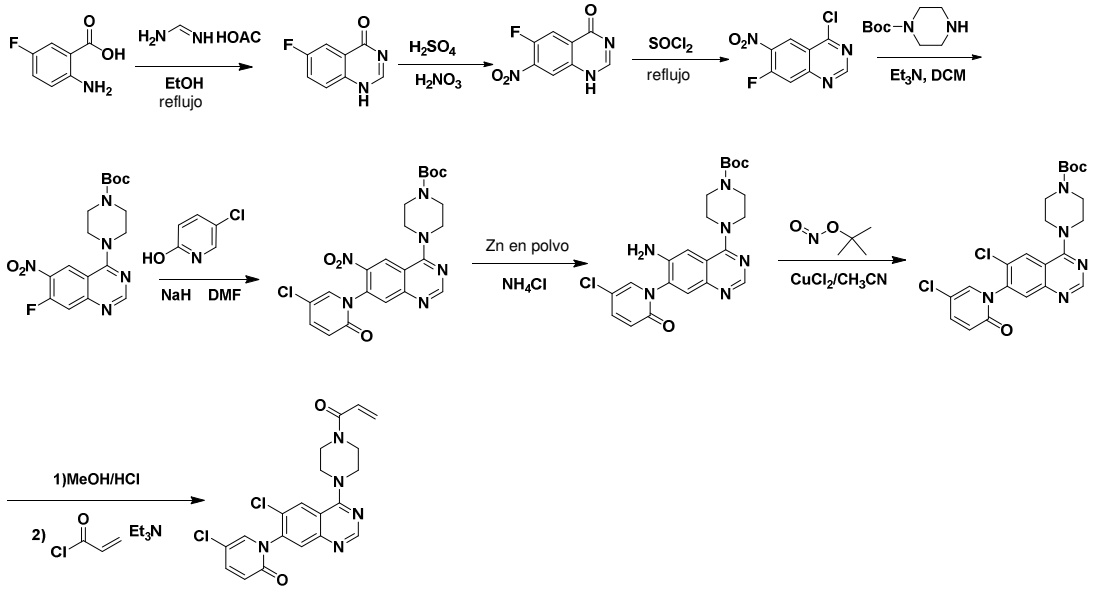
(55 mg, 5.4% de rendimiento).

1-(1-Acriloilpiperidin-4-il)-7-cloro-6-(2,4-difluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butilo4-(6-bromo-7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato en tres pasos siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H) , 7.05-6.95 (m, 2H) , 6.71-6.64 (m, 1H) , 6.38 (dd, *J* = 2, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 1H) **ESI-MS** *m/z*: 430.3 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 35

Síntesis de 1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona



El Ejemplo 35 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método T De Síntesis General

6-Fluoroquinazolin-4(1H)-ona

Una mezcla de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (8.0 g, 51.6 mmol) y acetato de formamidina (10.6 g, 103 mmol) en EtOH (150 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto deseado (7.8 g, 92% de rendimiento) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

6-Fluoro-7-nitroquinazolin-4(1H)-ona

Se agregó 6-Fluoroquinazolin-4(1H)-ona (4.3 g, 26.2

mmol) a una mezcla de H_2SO_4 concentrado (10 mL) y HNO_3 humeante (5 mL) a 0 °C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h y seguidamente se realizó agitación a 110 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada hasta RT y se vertió en agua glacial. Se recogió el precipitado mediante filtración, se realizó el secado para obtener el producto deseado (2.3 g, 42.6% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 210.3 $[M+H]^+$.

4-Cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina

Una suspensión de 6-fluoro-7-nitroquinazolin-4(1H)-ona (2.3 g, 0.011 mol) en $SOCl_2$ (10 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró in vacuo para obtener el producto crudo (2.5 g) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

terc-butil 4-(7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (2.5 g, 11.0 mmol) en diclorometano (50 mL) y Et_3N (3.33 g, 33 mmol) a RT, terc-butil piperazin-1-carboxilato (3.07 g, 16.5 mmol) se agregó y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla se lavó con solución NH_4Cl saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50 % etil acetato/éter de

petróleo) para obtener el producto deseado (1.8 g, 44 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 378.0 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de 5-cloropiridin-2-ol (213 mg, 1.39 mmol) en DMF (5 mL) a RT, se agregó NaH (55.6 mg, 1.39 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada durante 30 min. A esta mezcla, se agregó terc-butil 4-(7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (350 mg, 0.928 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50 °C durante 1.5 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (400 mg, 88 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 487.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-amino-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de 4-(7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-6-nitroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (400 mg, 0.818 mmol), cloruro de amonio (520 mg, 9.82 mmol), polvo de Zn (265.8 mg, 4.09 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (4 mL) fue

llevada a agitación a 70 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla in vacuo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con $NaHCO_3$ y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (300 mg, 80.4% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 457.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de nitrito de terc-butil (135.5 mg, 1.32 mmol) y cloruro cúprico (280 mg, 1.65 mmol) en CH_3CN (10 mL), se agregó terc-butil 4-(6-amino-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0.658 mmol) en CH_3CN (5 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se dividió la mezcla entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (50 % etil acetato/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (110 mg, 38 % de rendimiento).

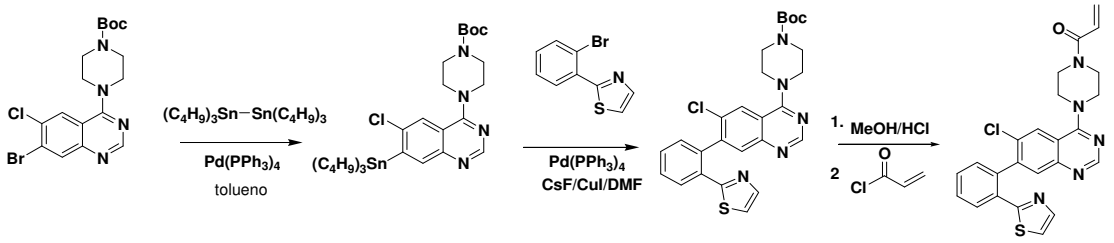
1-(4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)quinazolin-

4-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en los pasos 5 y 6 en el Ejemplo **1**. **RMN-^{1}H** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.0, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.6, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 430.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 36

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 36 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método U De Síntesis General

terc-butil 4-(7-(tributilostannil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1.5 g, 3.51 mmol), 1.1.1.2,2,2-hexabutilodistannano (2.6 g, 4.56 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (203 mg, 0.18 mmol) en tolueno (40 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se apagó con agua

y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (40% éter de petróleo/etil acetato) para obtener el producto deseado (542 mg, 24% de rendimiento).

terc-butil 4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

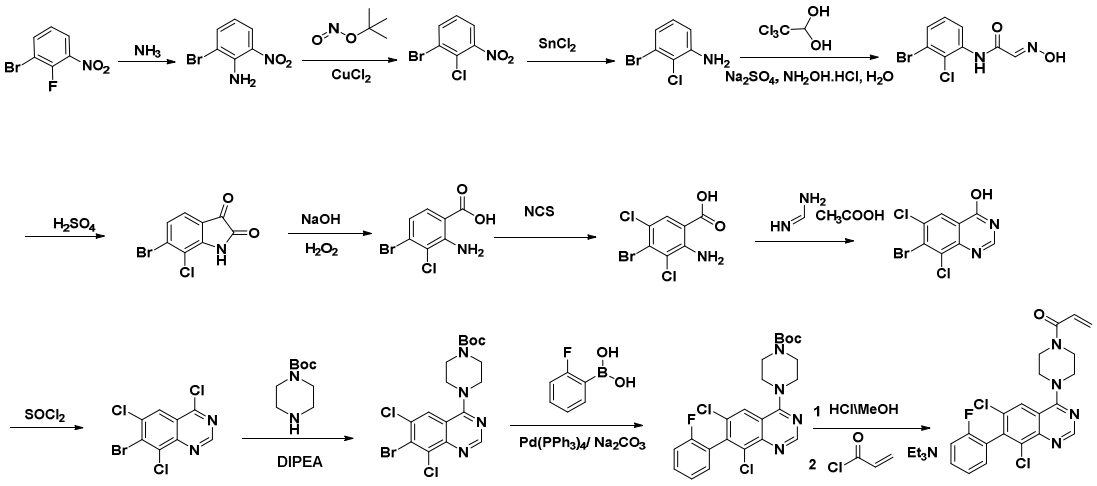
Una mezcla de terc-butil 4-(7-(tributiloestannil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol), 2-(2-bromofenil)tiazol (68 mg, 0.28 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.024 mmol), CsF (73 mg, 0.48 mmol) y CuI (9 mg, 0.048 mmol) en DMF (10 mL) fue llevada a agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Posteriormente se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se apagó con agua, se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 25:1) para obtener el producto deseado (38 mg, 31.1% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (38 mg, 0.075 mmol) en HCl/MeOH (2.86 M, 5 mL) fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener el producto crudo. El producto crudo fue disuelto en diclorometano (5 mL) a RT, se agregó cloruro de acrilolilo (8 mg, 0.090 mmol) y Et_3N (23 mg, 0.225 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se dividió la mezcla entre diclorometano y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (8 mg, 23% de rendimiento, 2 pasos). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H) , 7.43-7.41 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.0.10.0 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 462.3 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 37

Síntesis de 1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 37 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método V De Síntesis General

2-Bromo-6-nitroanilina

Una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (6.0 g, 27.27 mmol) y NH_3 en CH_3OH (7 M, 20 mL) fue agitada en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. Se retiró el solvente y se disolvió el residuo en H_2O y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:100) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (5.4 g, 91.3% de rendimiento).

1-Bromo-2-cloro-3-nitrobenceno

Una mezcla de 2-bromo-6-nitroaniline (3.0 g, 13.84 mmol), nitrito de terc-butil (2.85 g 27.68 mmol) y $CuCl_2$ (3.7 g, 27.68 mmol) en CH_3CN (60 mL) fue llevada a agitación a 60 °C en atmósfera de argón durante 1 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con H_2O y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:100) para obtener el producto en forma de sólido blanquecino (2.7 g, 82.7% de rendimiento).

3-Bromo-2-cloroanilina

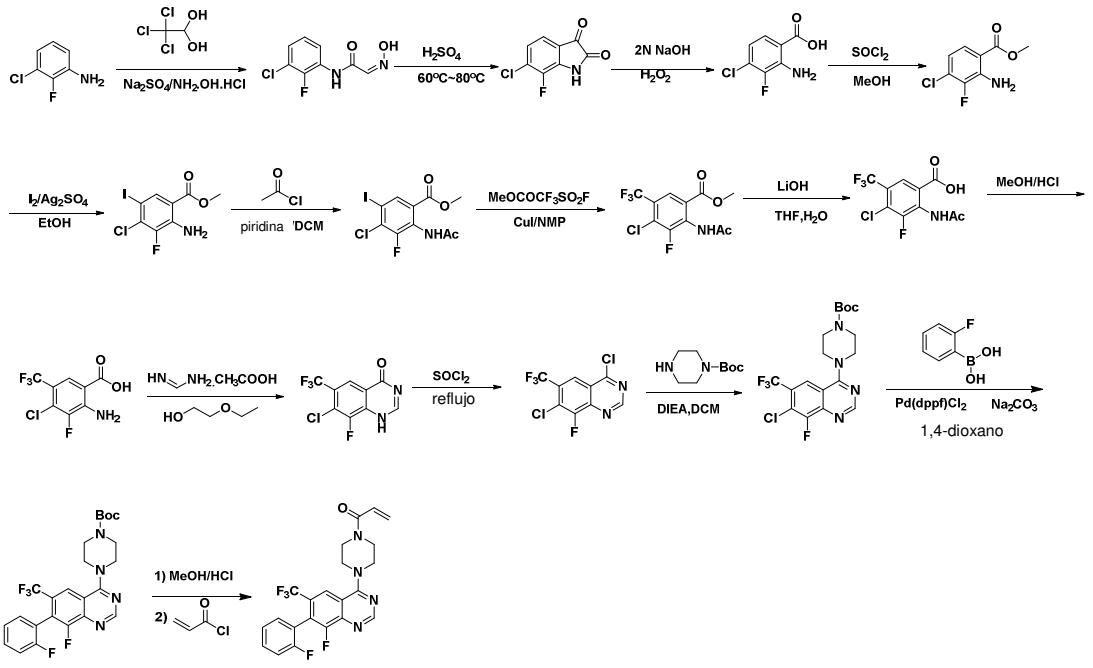
Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-3-nitrobenceno (2.7 g, 11.44 mmol) y $SnCl_2$ (12.97 g, 57.20 mmol) en CH_3CH_2OH (60 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con H_2O y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:50) para obtener el producto en forma de sólido blanquecino (1.3 g, 55.2% de rendimiento).

1-(4-(6,8-Dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de 3-bromo-2-cloroanilina de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.83 (dd, *J* = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.4, 1H), 3.93-3.76 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 430.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 38

Síntesis de 1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 38 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método W De Síntesis General

Ácido 2-Amino-4-cloro-3-fluorobenzoico

Se preparó el compuesto titular a partir de 3-cloro-

2-fluorobencenamina de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**.

Metil 2-amino-4-cloro-3-fluorobenzoato

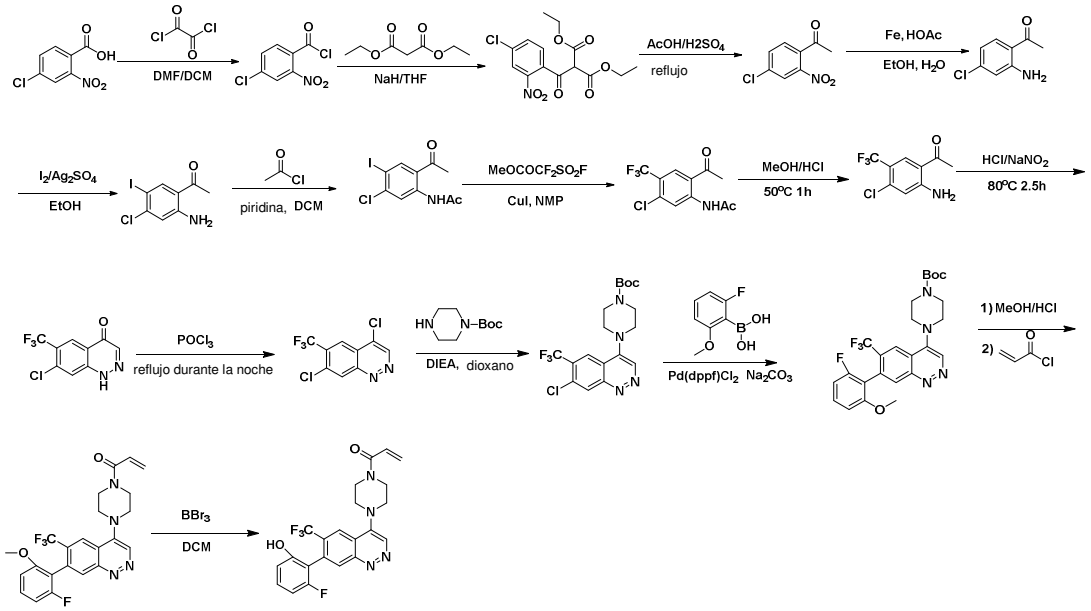
A una solución de ácido 2-amino-4-cloro-3-fluorobenzoico (7.0 g, 35.0 mmol) en MeOH (100 mL) a 0 °C, se agregó en gotas cloruro de tionilo (8.37 g, 70 mmol). La mezcla fue calentada, se realizó agitación a RT durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se extrajo el residuo con diclorometano y se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10% etil acetato / éter de petróleo) para obtener el producto deseado (4.0 g, 56% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

1-(4-(8-Fluoro-6-(trifluorometil)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de metil 2-amino-4-cloro-3-fluorobenzoato de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **32**. **RMN-^{1}H** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21-6.16 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.775.73 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.85-3.72 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 449.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 39

Síntesis de 1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 39 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método X De Síntesis General

1-(4-Cloro-2-nitrofenil)etanona

A una solución agitada de ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico (15.0 g, 75 mmol) en THF (250 mL) a 0 ºC, se agregó cloruro de oxalilo (13 mL, 150 mmol) seguido de DMF (2 gotas). La mezcla fue llevada a agitación a 0 ºC durante 10 min y seguidamente se realizó agitación a reflujo 2 h. Se concentró la mezcla in vacuo hasta secar, para obtener cloruro de 4-cloro-2-nitrobenzoilo.

A una solución de dietil malonato (12.0 g, 75 mmol) en THF (250 mL), se agregó en porciones NaH (3.6 g, 90 mmol) y

la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 20 min. Se agregó una solución de cloruro de 4-cloro-2-nitrobenzoilo en THF (100 mL) en gotas a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla se apagó con agua y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se disolvió el residuo en AcOH (25 mL) y 20% H_2SO_4 (25 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80°C durante 6 h. Se extrajo la mezcla con etil acetato, se lavó con salmuera, agua y solución $NaHCO_3$. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (5.0 g, 33% de rendimiento) en forma de sólido amarillo claro.

1-(2-Amino-4-clorofenil)etanona

Una mezcla de metil 1-(4-cloro-2-nitrofenil)etanona (5.0 g, 25 mmol) y Fe (5.6 g, 100 mmol) en CH_3COOH (50 mL) y H_2O (50 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera,

se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo= 1:4) para obtener el producto deseado (3.8 g, 89% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

1-(2-Amino-4-cloro-5-yodofenil)etanona

A una mezcla de I_2 (4.5 g, 17.7 mmol) y Ag_2SO_4 (5.5 g, 17.7 mmol) en EtOH (100 mL), se agregó 1-(2-amino-4-clorofenil)etanona (3.0 g, 17.7 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 45 min. Se filtró el sólido y se lavó con diclorometano y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. Se extrajo el residuo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (2.0 g, 38% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 295.3 $[M + H]^+$.

N-(2-Acetil-5-cloro-4-yodofenil)acetamida

A una solución agitada de metil 2-amino-4-cloro-3-fluoro-5-yodobenzoato (2.0 g, 6.8 mmol) y piridina (1.6 g, 20.3 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C, se agregó acetil cloruro (634 mg, 8.14 mmol). La mezcla fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de

columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (1.4 g, 61% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 338.4 $[M + H]^+$.

N-(2-Acetil-5-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

A una solución agitada de N-(2-acetil-5-cloro-4-yodofenil)acetamida (1.4 g, 4.2 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (1.6 g, 8.3 mmol) en NMP (20 mL) a RT, se agregó CuI (235 mg, 1.24 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 90 °C durante 16 h. La mezcla se apagó con agua y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (1.0 g, 87% de rendimiento) en forma de aceite. **ESI-MS** *m/z*: 280.1 $[M+H]^+$.

1-(2-Amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etanona

La mezcla de ácido 2-acetamido-4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (1.0 g, 3.58 mmol) en HCl/MeOH (2.85 M, 10 mL) fue llevada a agitación a 60 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* para obtener el producto deseado (900 mg) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

7-Cloro-6-(trifluorometil)cinnolin-4(1H)-ona

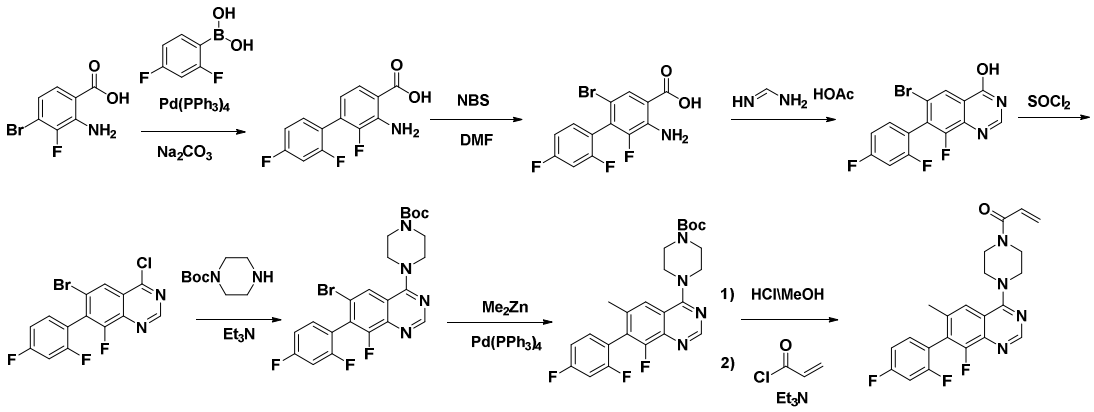
Se agregó HCl concentrado (10 mL) a 1-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etanona (900 mg, 3.58 mmol). Después que la mezcla enfrió hasta 0 °C, se agregó una solución de nitrito de sodio (259 mg, 3.76 mmol) en agua (2 mL) durante 30 min. La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 30 min y seguidamente se realizó la agitación a 60 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada y se vertió en agua. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener el producto crudo deseado (680 mg, 77% de rendimiento).

1-(4-(7-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)cinnolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de 7-cloro-6-(trifluorometil)cinnolin-4(1H)-ona de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **29**. **RMN-^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.06 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.69-6.62 (dd, *J* = 14.0, 12.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* =2.6, 14.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.05-3.96 (m.4H), 3.54-3.52 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*:447.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 40

Síntesis de 1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 40 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AJ De Síntesis General

Ácido 3-Amino-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

Una mezcla de 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoic acid (400 mg, 1.71 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (405 mg, 1.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (197 mg, 0.171 mmol) y Na_2CO_3 (725 mg, 6.84 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (10 mL/2 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 20:1) para obtener el producto deseado (374 mg, 81.9% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **ESI-MS** *m/z*: 268.1 $[M + H]^+$.

Ácido 3-Amino-6-bromo-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

Una mezcla de ácido 3-amino-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-

bifenil]-4-carboxílico (374 mg, 1.4 mmol) y NBS (249 mg, 1.4 mmol) en DMF (4 mL) fue llevada a agitación a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con H_2O y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (Éter de petróleo / etil acetato = 2:1) para obtener el producto deseado (330 mg, 67.9% de rendimiento) en forma de sólido gris. **ESI-MS** *m/z*: 345.9 $[M + H]^+$.

6-Bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-ol

Una mezcla de ácido 3-amino-6-bromo-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (330 mg, 0.95 mmol) y formimidamida acetato (790 mg, 7.6 mmol) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se apagó con agua. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración y se enjuagó con una mezcla de éter de petróleo-etil acetato-MeOH (100:10:5), se realizó el secado in vacuo para obtener el producto crudo (320 mg, 94.8% de rendimiento) en forma de sólido marrón. **ESI-MS** *m/z*: 354.9 $[M + H]^+$.

6-Bromo-4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolina

Una mezcla de 6-bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-ol (320 mg, 0.901 mmol), $SOCl_2$ (3 mL) y DMF (cat.) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 1 h. Se

permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró in vacuo para obtener el producto deseado en forma de sólido marrón el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional

terc-butil-4-(6-bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

El crudo obtenido anteriormente 6-bromo-4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolina fue agregado a la mezcla de terc-butil piperazin-1-carboxilato (344 mg, 1.80 mmol) y DIPEA (585 mg, 4.50 mmol) en dioxano (10 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h y seguidamente fue enfriada bruscamente con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 2: 1) para obtener el producto deseado (410 mg, 87% de rendimiento, 2 pasos) en forma de sólido blanquecino. **ESI-MS** *m/z*: 523.1 $[M + H]^+$.

terc-butil-4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil-4-(6-bromo-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-

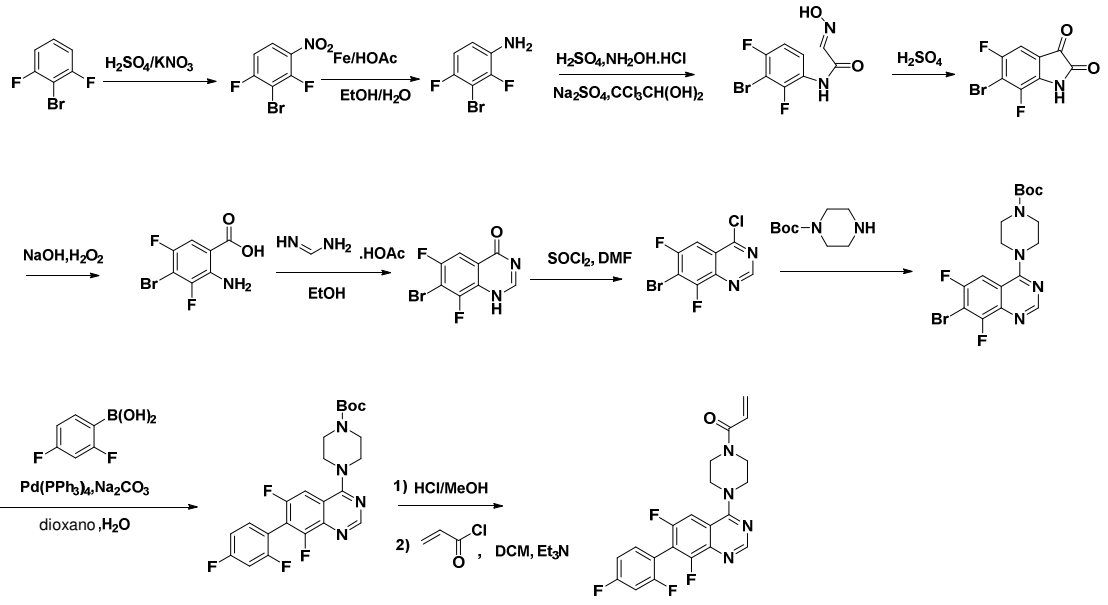
carboxilato (200 mg, 0.382 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0.0382 mmol) en THF (4 mL) a RT en atmósfera de argón, se agregó dimetilozinc (1.147 mL, 1.147 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 30 min y seguidamente se realizó agitación a 50 °C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con solución NH_4Cl acuosa saturada y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante HPLC preparatoria para obtener el producto deseado (90 mg, 51.3% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **ESI-MS** *m/z*: 459.2 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil-4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.67 (s.1H), 7.83 (s.1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.0, 10.4, 1H), 3.87-3.77 (m, 8H), 2.26 (s.3H). **ESI-MS** *m/z*: 413.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 41

Síntesis de 1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 41 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método Y De Síntesis General

2-Bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenceno

Se agregó KNO_3 (5.20 g, 51.80 mmol) a una solución de 2-bromo-1,3-difluorobenceno (5.0 g, 26.0 mmol) en H_2SO_4 (30 mL) a 0 °C y se realizó agitación a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto en forma de sólido amarillo (5.0 g, 81% de rendimiento).

3-Bromo-2,4-difluoroanilina

A una mezcla de 2-bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenceno

(5 g, 21.01 mmol), AcOH (5.70 g, 94.53 mmol), EtOH (100 mL) y H_2O (60 mL) a RT, se agregó polvo ferroso (5.30 g, 94.53 mmol) en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla fue neutralizada con NaOH (5 N) solución y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (petróleo) para obtener el producto deseado (1.60 g, 37% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

N-(3-Bromo-2,4-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

A una mezcla de 3-bromo-2,4-difluoroaniline (1.60 g, 7.69 mmol), Na_2SO_4 (9.8 g, 68.77 mmol), 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (1 g, 5.82 mmol) y hidroxilamina clorhidrato de (1.1 g, 15.87 mmol), se agregó el ácido sulfúrico concentrado (4 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 130 °C durante 2 h y se formó el precipitado amarillo. La mezcla fue enfriada hasta RT. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con agua, se realizó el secado en el aire para obtener el producto deseado (1.3 g, 61% de rendimiento).

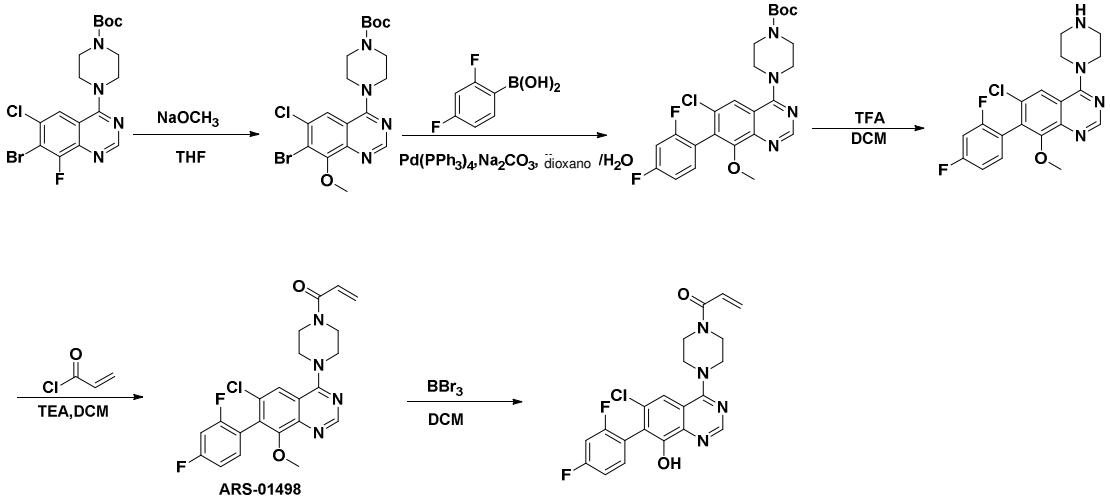
1-(4-(6,8-Difluoro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.3, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.4, 10.4 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 8 H). **ESI-MS** m/z: 417.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 42

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 42 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método Z De Síntesis General

terc-Butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (45 mg, 0.10 mmol) en THF (8 mL) a RT, se agregó CH_3ONa (17 mg, 0.15 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua glacial y se extrajo con etil acetato. Se lavó

la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado en forma de sólido blanco (32 mg, 70% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 459.1 $[M + H]^+$.

terc-butil 4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butilo4-(7-bromo-6-cloro-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (65 mg, 0.14 mmol), ácido 2.4-difluorofenilborónico (25 mg, 0.15 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol) y Na_2CO_3 (45 mg, 0.42 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (8 mL/2 mL) fue llevada a agitación a 100 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (1% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado (17 mg, 25% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 491.2 $[M + H]^+$.

6-Cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolina

A una solución de terc-butilo4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (22 mg, 0.044 mmol) en diclorometano (5 mL) a RT, se agregó TFA (1 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*.

La mezcla obtenida fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ y la solución acuosa se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado en forma de sólido blanco (17 mg, 100% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución del producto crudo obtenido anteriormente 6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolina (17 mg, 0.0448 mmol) en diclorometano (10 mL) y Et_3N (14 mg, 0.134 mmol) a 0 °C, se agregó cloruro de acrilolilo (5 mg, 0.05 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada bruscamente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado (9 mg, 47% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82-3.92 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 445.2 $[M + H]^+$.

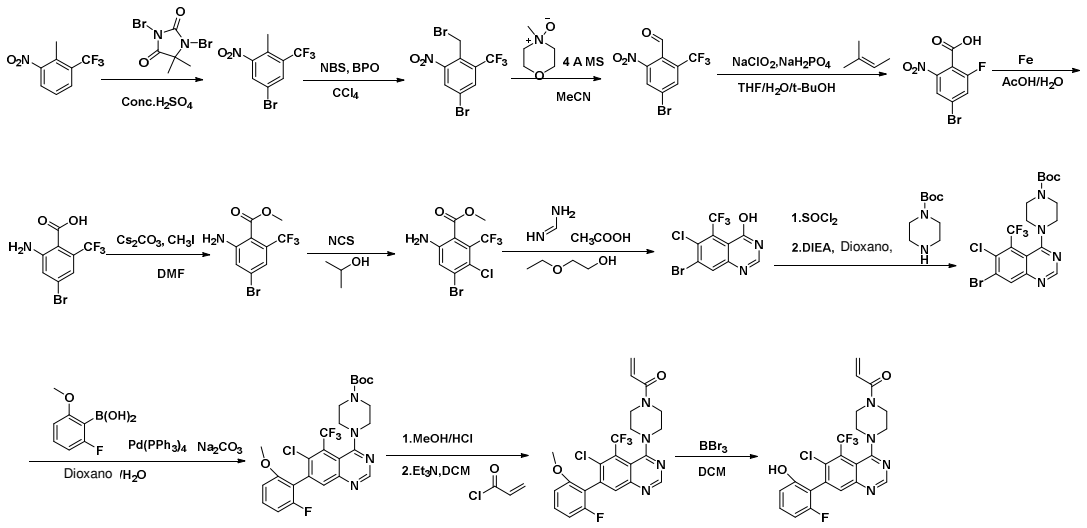
1-(4-(6-Cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-

4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (53 mg, 0.119 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C en nitrógeno, se agregó BBr_3 (298 mg, 1.19 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada desde -78 °C hasta RT durante 3 h. La mezcla fue enfriada hasta -30°C y se agregó solución $NaHCO_3$. La solución acuosa se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria para obtener el producto deseado en forma de sólido blanco (17 mg, 33% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 431.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 43

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 43 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AA de Síntesis General

5-Bromo-2-metil-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno

Se disolvió 2-metil-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (1 g, 4.87 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (15 mL), 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (836 mg, 2.92 mmol) se agregó en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua glacial, se agitó durante 10 min y seguidamente se extrajo con etil acetato. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (1.1 g).

5-Bromo-2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno

Se agregó NBS (12.6 g, 70.61 mmol) a una solución de 5-bromo-2-metil-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (19 g, 67.25 mmol) y BPO (1.63 g, 6.73 mmol) en CCl_4 (200 mL). La mezcla fue

llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla obtenida fue concentrada y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna realizando elución con éter de petróleo para obtener el producto (14 g, 58% de rendimiento).

4-Bromo-2-nitro-6-(trifluorometil)benzaldehído

A una mezcla de 5-bromo-2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (14 g, 38.88 mmol) y tamices moleculares 4Å (25 g) en MeCN (120 mL) a RT, se agregó N-metilmorfolin N-óxido (9.2 g, 82.14 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada en atmósfera de argón durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con etil acetato y se filtró. Se lavó el filtrado con H_2O, 1 N HCl y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (4.1 g, 37% de rendimiento) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ácido 4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico

A una solución de 4-bromo-2-nitro-6-(trifluorometil)benzaldehído (4.1 g, 13.75 mmol) en una mezcla de THF, se agregó H_2O y t-BuOH a -5 °C, $NaClO_2$ (4.97 g, 55.03 mmol) y NaH_2PO_4 (6.6 g, 55.03 mmol). La mezcla fue tratada con 2-metilobut-2-eno (6.75 g, 96.25 mmol) en gotas. La reacción fue llevada a agitación a 0 °C durante 1.5 h y se concentró *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua, se acidificó con 2 N HCl a pH 4-5 y seguidamente se extrajo con etil acetato. Se lavó

la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo (4.4 g) el cual se usó directamente en el paso siguiente.

Ácido 2-Amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoico

A una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico (4.4 g, 12.9 mmol) en una mezcla de AcOH (40 mL) y H2O (20 mL), se agregó Fe (3.6 g, 64.5mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto meta (3.1 g) sin purificación adicional.

Metil 2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoato

Se agregó Cs_2CO_3 (4.82 g, 14.79 mmol) a una solución de ácido 2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoico (2.8 g, 9.86 mmol) en DMF (30 mL) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 40 min. A esta mezcla, se agregó en gotas CH_3I (1.4 g, 9.86 mmol) y se continuó la agitación a RT durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:10) para obtener el producto deseado (2.9 g, 97% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benzoato

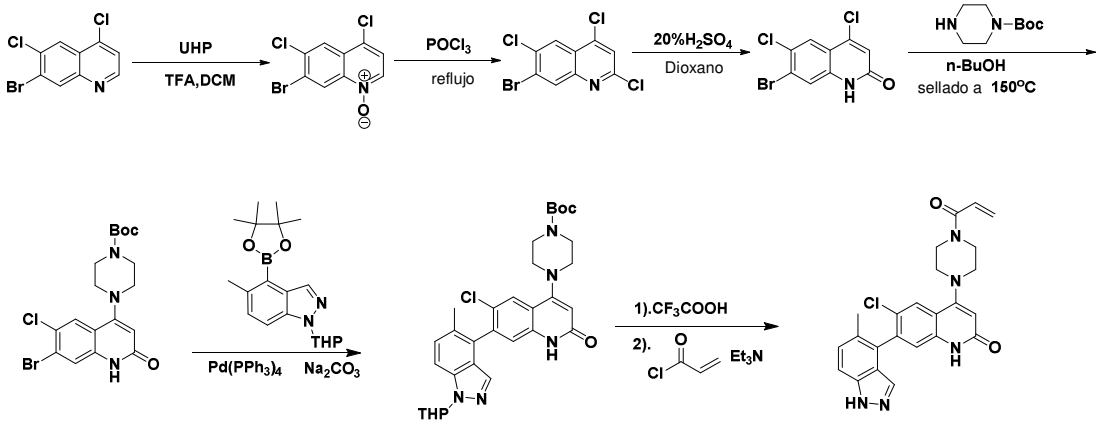
A una solución de metil 2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)benzoato (2.8 g, 9.39 mmol) en alcohol isopropílico (45 mL) a RT, NCS (1.51 g, 11.28 mmol) se agregó en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se permitió que la mezcla enfriara hasta RT y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:20) para obtener el producto deseado (860 mg, 27% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benzoato de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35-7.33 (m , 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.74-5.70 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.4 6(m, 2H). **ESI-MS** m/z: 481.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 44

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona



El Ejemplo 44 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AB de Síntesis General

7-Bromo-4,6-dicloroquinolina N-óxido

A una solución agitada de 7-bromo-4,6-dicloroquinolina (500 mg, 1.82 mmol) en DC en argón, se agregó UHP (359 mg, 3.82 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0 °C y se agregó TFA (415 mg, 3.64 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. La mezcla se lavó con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (450 mg, 85% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 292.3 $[M + H]^+$.

7-Bromo-2,4,6-tricloroquinolina

La mezcla de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinolin N-óxido (450 mg, 1.55 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 1 h. Se concentró la mezcla hasta secar y se dividió el residuo entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se

purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto deseado (400 mg, 84% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 310.1 $[M+H]^+$.

7-Bromo-4,6-dicloroquinolin-2(1H)-ona

La mezcla de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinolina (400 mg, 1.29 mmol) en 20% H_2SO_4 (10 mL) y dioxano (10 mL) fue llevada a agitación a 140 °C durante 8 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (250 mg, 66% de rendimiento) en forma de sólido **ESI-MS** *m/z*: 292.1$[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-1,2-dihidro-2-oxoquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloroquinolin-2(1H)-ona (250 mg, 0.856 mmol) y terc-butil piperazin-1-carboxilato (796 mg, 4.28 mmol) en n-BuOH (10 mL) fue llevada a agitación a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con anhidroso Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice

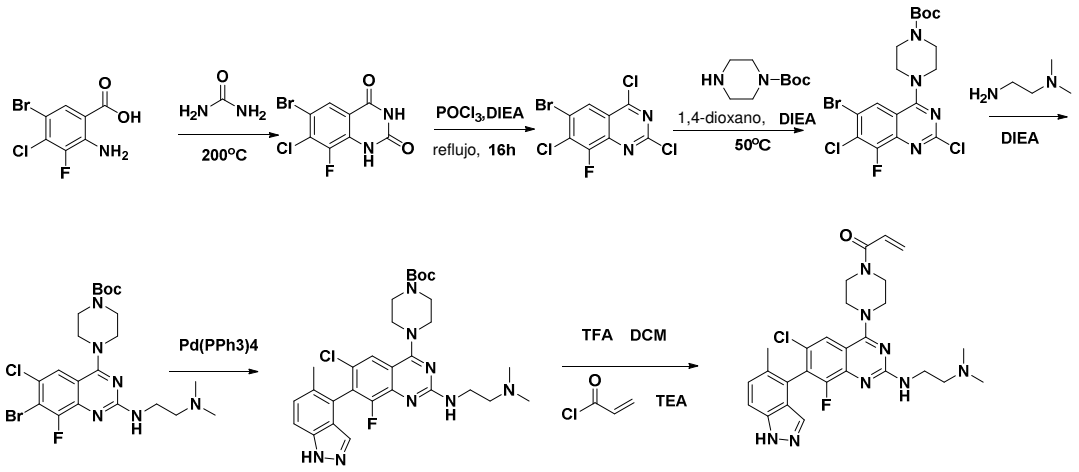
(diclorometano/MeOH = 30:1) para obtener el producto deseado (180 mg, 47% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 442.1[M+H]$^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-1,2-dihidro-2-oxoquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.15 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90-6.84 (dd, *J* = 12.0, 16.4 Hz, 1H), 6.20-6.15 (dd, *J* =2.4, 16.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.77-5.74 (dd, *J* =2.1, 10.0 Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.17(s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 450.2 [M+H]$^+$.

EJEMPLO 45

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 44 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AC de Síntesis General

7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

Una mezcla de metil 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoic acid (10.0 g, 39.9 mmol) y urea (12 g, 199.6 mmol) fue llevada a agitación a 200 °C durante 3 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se trituró con etil acetato, se realizó el secado para obtener el producto crudo (13g) en forma de sólido marrón.

7-Bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina

La mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (13 g, 44.5 mmol) en $POCl_3$ (200 mL) y DIPEA (20 mL) fue llevada a agitación hasta reflujo durante 16 h. Se

permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para retirar $POCl_3$. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (5% etil acetato / éter de petróleo) y seguidamente se lavó con HCl (1M) para obtener el producto (10.4 g, 74% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

4-(7-Bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (10.4 g, 33.3 mmol) y DIEA (29 mL, 167 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) a RT, se agregó terc-butil piperazin-1-carboxilato (6.2 g, 33.3 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 50 °C durante 20 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (MeOH/diclorometano =1:200) para obtener el producto deseado (6 g, 40% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **ESI-MS** *m/z*: 447.2 $[M + H]^+$.

terc-Butil 4-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0.63 mmol) en propan-2-ol (10 mL), se agregó DIEA (243 mg,

1.88 mmol) y N^1, N^1-dimetiletan-1,2-diamina (166 mg, 1.88 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 95 °C de un día para otro. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y etil acetato. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1 – 5% MeOH /diclorometano) para obtener el producto deseado (230 mg, 69% de rendimiento) en forma de sólido blanco. **ESI-MS** *m/z*: 531.3 $[M+H]^+$.

1-(4-(2-(2-(Dimetilamino)etilamino)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

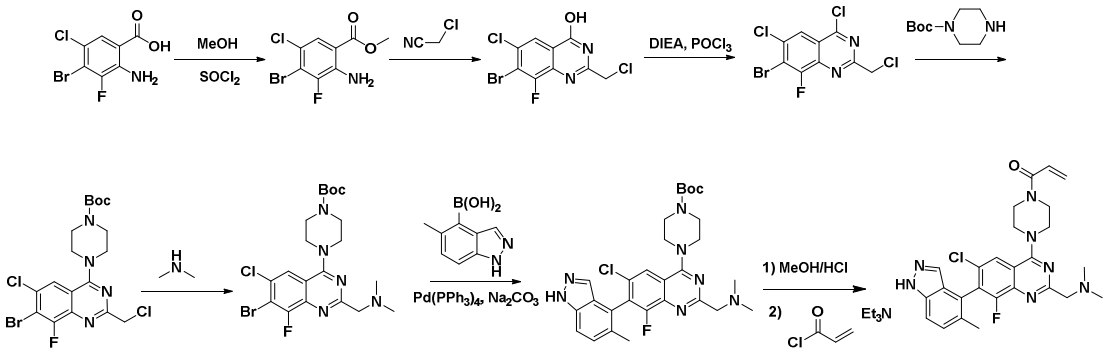
Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(2-(2-(dimetilamino)etilamino) -6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en tres pasos siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**.

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 6.96-7.32 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.2, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.1, 10.3 Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 8H), 3.45 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 9H). **ESI-MS** *m/z*: 537.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 46

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-

(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 46 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AD de Síntesis General

Metil 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoato

A una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (1.0 g, 3.746 mmol) en CH_3OH (30 mL), se agregó $SOCl_2$ (4.457g, 37.46 mmol) en gotas y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 100 °C durante 16 h. Se retiró el solvente y se disolvió el residuo en etil acetato. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ acuosa y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (etil acetato/éter de petróleo = 1:10) para obtener el producto como sólido rosado (848 mg, 81% de rendimiento).

7-Bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-ol

Se burbujeó con gas HCl una mezcla de metil 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoato (500 mg, 1.779 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (667 mg, 8.895 mmol) en dioxano (30 mL), a

RT durante 1 h y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 80 °C durante 16 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente Et_2O (20 mL) se agregó a la misma. Después de agitar durante 1 h, se filtró la mezcla y se recogió el sólido blanco. Se disolvió el sólido blanco en etil acetato y se lavó con solución acuosa $NaHCO_3$ saturada y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto en forma de sólido blanco (605 mg, 104% de rendimiento).

7-Bromo-4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolina

Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-ol (300 mg, 0.925 mmol) y DIEA (3 mL) en $POCl_3$ (30 mL) fue llevada a agitación a 130 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se realizo la azeotropía con tolueno. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:6) para obtener el producto como un sólido de color naranja (320 mg, 100% de rendimiento).

terc-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolina (320 mg, 0.936 mmol) y terc-butil piperazin-1-carboxilato (260 mg, 1.397 mmol) en *i*-PrOH (30 mL) fue llevada a agitación a 75 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se disolvió el residuo en etil acetato, se lavó con

solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:4) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (422 mg, 92% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 495.2 $[M+H]^+$.

terc-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolina (422 mg, 0.857 mmol) y dimetiloamina (2.0 M en THF, 4.7 mL) fue llevada a agitación a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con etil acetato, se lavó con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/MeOH = 30:1) para obtener el producto en forma de aceite espeso de color naranja (437 mg, 100% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 504.2 $[M+H]^+$.

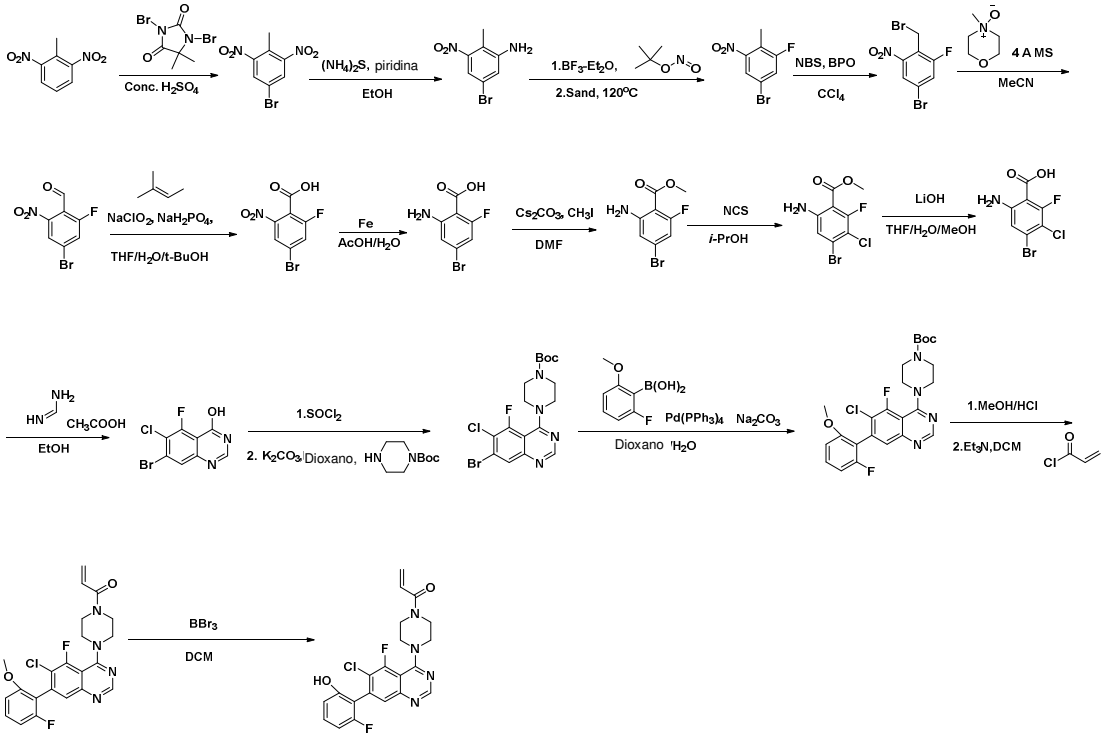
1-(4-(6-Cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en tres pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **2**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62

(m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.88 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 17.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (m, 8H), 2.82 (s, 6H), 2.17 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 508.2[M +H]$^+$.

EJEMPLO 47

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 47 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AE de Síntesis General

5-Bromo-2-metil-1,3-dinitrobenceno

A una solución de 2-metil-1,3-dinitrobenceno (10 g,

54.91 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (150 mL), se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (9.42 g, 32.94 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua glacial, se agitó durante 10 min y seguidamente se extrajo con etil acetato. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4, se concentró para obtener el producto crudo (15 g).

5-Bromo-2-metil-3-nitroanilina

A una mezcla de 5-bromo-2-metil-1,3-dinitrobenceno (11.2 g, 42.91 mmol) y piridina (15.6 g, 197.47 mmol) en EtOH (230 mL), se agregó en gotas $(NH_4)_2S$ (39 g, 22% en agua) durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua y se realizó agitación a 0 °C durante 10 min. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con agua, se realizó el secado al vacío para obtener 10.5 g de producto crudo.

5-Bromo-1-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno

A una mezcla de 5-bromo-2-metil-3-nitroanilina (9.5 g, 41.12 mmol) y BF_3-Et_2O (8.7 g, 61.67 mmol) en THF (30 mL) y diclorometano (60 mL) a -10 °C, se agregó nitrito de terc-butil (5.1 g, 49.34 mmol) en gotas y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a 0 °C durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 mL) y se agitó durante 5 min. Se recogió el sólido mediante filtración, se realizó el secado *in vacuo*. El producto crudo fue mezclado con arena y calentado hasta 120 °C

durante 40 min. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y seguidamente se enjuagó con diclorometano. Se concentró la capa orgánica *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el producto (3.6 g, 37.5% de rendimiento).

5-Bromo-2-(bromometil)-1-fluoro-3-nitrobenceno

A una solución de 5-bromo-1-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (11.2 g, 47.86 mmol) y BPO (1.2 g, 4.79 mmol) en CCl_4 (150 mL), se agregó NBS (10.2 g, 57.43 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo en atmósfera de argón durante 18 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el producto (11.7 g, 78% de rendimiento).

4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehído

A una mezcla de 5-bromo-2-(bromometil)-1-fluoro-3-nitrobenceno (10 g, 41.28 mmol) y tamices moleculares 4Å (25 g) en MeCN (120 mL) a RT, se agregó N-metilomorfolina N-óxido (9.2 g, 82.14 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada en atmósfera de argón durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con etil acetato y se filtró. Se lavó el filtrado con H_2O, 1 N HCl y salmuera. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto (6.82 g, 67%) el cual se usó en el paso

siguiente sin purificación adicional.

Ácido 4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehído (4 g, 16.13 mmol) en THF-H_2O-t-BuOH a -5 °C, se agregó $NaClO_2$ (5.83 g, 64.51 mmol) y NaH_2PO_4 (7.74 g, 64.51 mmol) seguido de la adición de 2-metilobut-2-eno (7.92 g, 112.91 mmol) en gotas. La mezcla fue llevada a agitación a 0 °C durante 1.5 h y se concentró *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua y se acidificó con 2 N HCl hasta un pH 4-5. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (4.8 g) el cual se usó en el paso siguiente directamente.

Ácido 2-Amino-4-bromo-6-fluorobenzoico

A una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoico (4.8 g, 18.18 mmol) en AcOH (40 mL) y H_2O (20 mL), se agregó Fe (5.1 g, 90.9 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo (2.75 g) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Metil 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoato

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoico (2.75 g, 11.75 mmol) en DMF (40 mL), se agregó Cs_2CO_3 (5.74 g, 17.63 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 40 min. A esta mezcla, se agregó en gotas CH_3I (1.75 g, 12.33 mmol) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:15) para obtener el producto deseado (2.32 g, 80% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoato

A una solución de metil 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoato (3.8 g, 15.48 mmol) en alcohol isopropílico (45 mL) a RT, se agregó NCS (2.2 g, 16.25 mmol) en porciones y la mezcla obtenida fue llevada a agitación hasta reflujo durante 4 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (etil acetato/éter de petróleo = 1:30) para obtener el producto deseado (1.68 g, 38% de rendimiento).

Ácido 6-Amino-4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoico

A una solución de metil 6-amino-4-bromo-3-cloro-

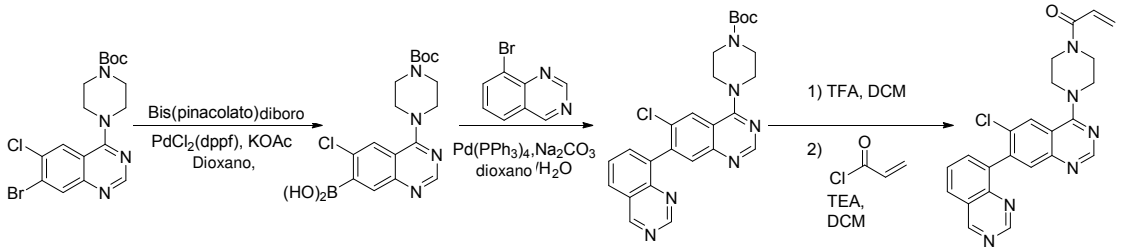
2-fluorobenzoato (200 mg, 0.71 mmol) en una mezcla de THF (5 mL), se agregó H_2O (2 mL) y MeOH (1mL), $LiOH.H_2O$ (297 mg, 7.08 mmol). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 2 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se diluyó el residuo con agua y se acidificó con 2 N HCl hasta un pH 4-5. Se extrajo la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (189 mg, 100% de rendimiento).

1-(4-(6-Cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de ácido 6-amino-4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoico de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **30**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.19-6.14 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.75-5.72 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 431.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 48

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 48 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AF de Síntesis General

Ácido (4-(4-(terc-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)boronico

Se desgasificó la mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato(1.45 g, 1.0 eq), bis(pinacolato)diboro (2.02 g, 2.3 eq.) y acetato de potasio (1.66 g, 5.0 eq) en dioxano por medio de gas nitrógeno. Después de agregar $PdCl_2$(dppf) (306 mg, 0.11 eq.), la mezcla de reacción fue desgasificada de nuevo por medio de gas nitrógeno. La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 120 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el producto deseado en 43% de rendimiento.

***terc-butil* 4-(6-cloro-[7,8'-biquinazolin]-4-il)piperazin-1-carboxilato**

A una solución de ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-

il)borónico (108 mg, 1.0 eq.) en dioxano (4 mL) en el tubo sellado, se agregó 8-bromoquinazolina (79 mg, 1.3 eq.), $PdCl_2$(dppf) (26 mg, 0.1 eq.) y Na_2CO_3 acuoso (1M, 2 mL). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 120 °C durante 5 min en el reactor de microondas. Después de enfriar, se filtró y se dividió entre EtOAc y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se usó directamente el residuo en el paso siguiente.

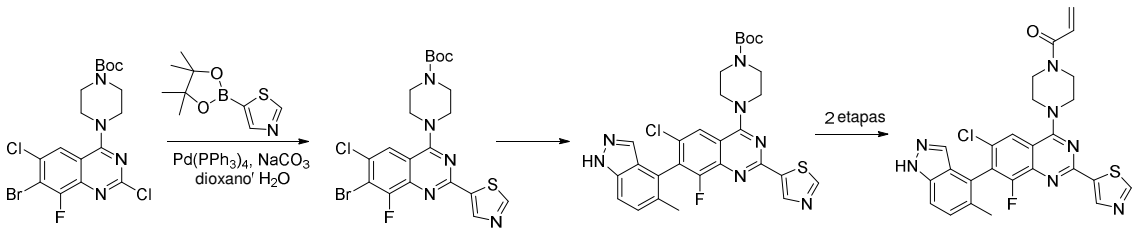
1-(4-(6-cloro-[7,8'-biquinazolin]-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se agregó TFA (1 mL) al *terc-butil* 4-(6-cloro-[7,8'-biquinazolin]-4-il)piperazin-1-carboxilato (131 mg, 1.0 eq.) obtenido previamente en DCM (10 mL). La mezcla de reacción fue llevada a agitación a RT durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. A una solución del compuesto crudo obtenido anteriormente en Et_3N (0.5 mL, 13.0 eq) y diclorometano (10 mL), se agregó cloruro de acrilolilo (0.062 mL, 2.8 eq.) y la mezcla obtenida fue llevada a agitación a RT durante 1.5 h. Se concentró la mezcla *in vacuo* para retirar DCM. Se disolvió el residuo en EtOAC. Se lavó con agua, se realizó el secado con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Después de la purificación por columna, se obtuvo el producto deseado con 44% de rendimiento, siguiendo tres pasos a partir de ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)boronico. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.73 (s, 1H), 9.26

(s, 1H), 8.700 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 7, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.891 (s, 1H), 6.84 (dd, , *J* = 17, 10.5Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.5Hz, 1H), 3.92–3.79 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 431.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 49

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 49 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AG de Síntesis General

terc-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Se agregó 5-(4,4,5,5-Tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (67 mg, 1.1 eq.) y tetraquis (158 mg, 0.5 eq.) a *terc-butil* 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (133 mg, 1.0 eq.) en dioxano (6 mL) y Na_2CO_3 acuoso (1 M, 3 mL) en el tubo sellado. La mezcla de reacción fue llevada a agitación a 120 °C en actor de microondas durante 15 min. Después de enfriar, a esta mezcla de ácido (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico (267

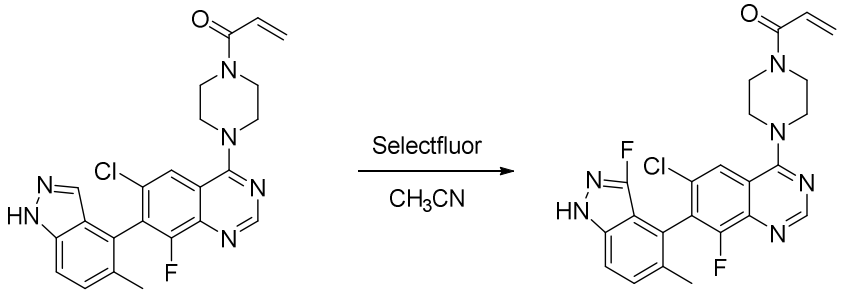
mg, 5.1 eq.), tetraquis (164 mg, 0.5 eq.), se agregó 4 mL de dioxano y 2 mL de Na_2CO_3 acuosa (1M). La mezcla obtenida fue llevada a agitación a 120 °C en el reactor de microondas durante 45 min. Después de enfriar, se filtró y se dividió entre EtOAc y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (diclorometano / metanol = 10 : 1) para obtener el producto deseado (88 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido. **ESI-MS** *m/z*: 580 $[M + H]^+$.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto titular a partir de terc-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato en dos pasos de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo **46**. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.19 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.5, 2.5Hz, 1H), 4.06-3.82 (m, 8H), 2.18 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 534.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 50

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El Ejemplo 50 proporciona una preparación ejemplo de conformidad con el Método AH de Síntesis General

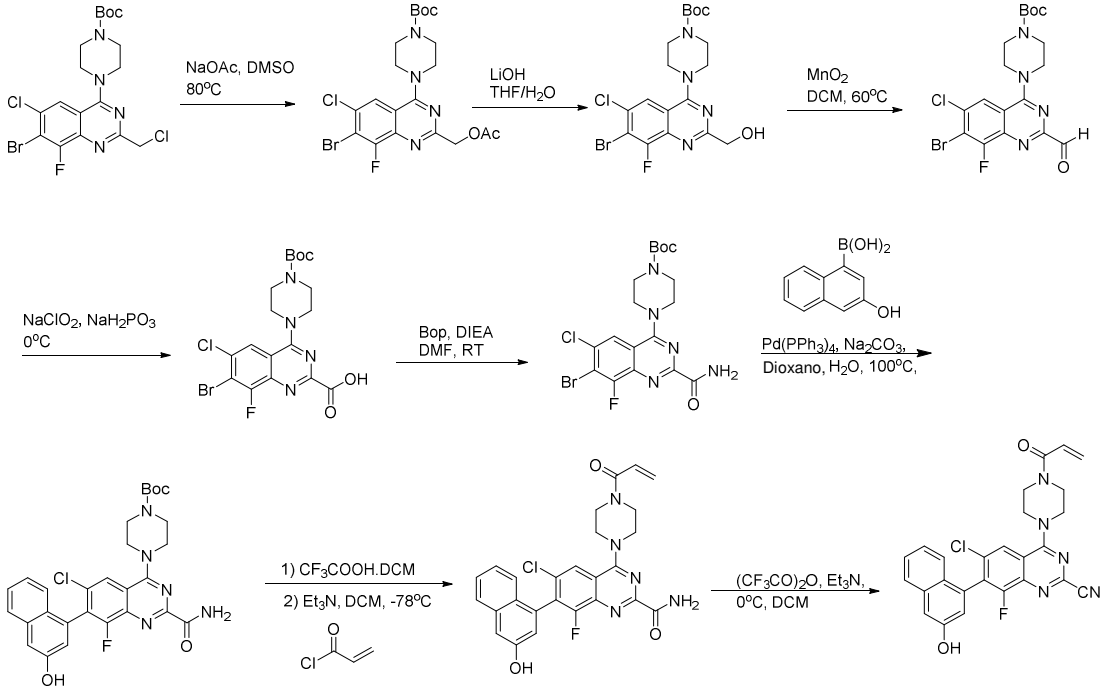
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (45.1 mg, 0.1 mmol) y Selectfluor (53 mg, 0.15 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue llevada a agitación a 120 °C durante 2 h. Se permitió el enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre DCM y agua. Se realizó el secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice via Isolera One (MeOH/DCM = 0- 5%) para obtener el producto deseado (4.4 mg). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75-4.01 (m, 8H), 2.24 (s, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 469.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 51

Síntesis de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-

(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo



terc-butil 4-(2-(acetoximmetil)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-(clorommetil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (288 mg, 0.59 mmol) en DMSO (10 mL), se agregó NaOAc (143 mg, 1.75 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 2 h. Se dividió la mezcla entre metil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2) para obtener el producto (306 mg, 100% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 519.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-

(hidroximmetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(2-(acetoximmetil)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (306 mg, 0.59 mmol), $LiOH.H_2O$ (99 mg, 2.64 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) fue agitada a RT durante 1 h. Se extrajo la mezcla con acetato de metilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró in vacuo para obtener el producto (286 mg, 100% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 477.2 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-formilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(hidroximmetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (286 mg, 0.60 mmol) y MnO_2 (523 mg, 6.01 mmol) en diclorometano (30 mL) fue agitada a 60 °C durante 16 h. Se purificó la mezcla mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:1) para obtener el producto en forma de sólido de color naranja (212 mg, 74.5% de rendimiento). **ESI-MS***m/z*: 505.2 $[M+H]^+$.

Ácido 7-Bromo-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-carboxílico

A una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-formilquinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato (212 mg, 0.45 mmol) en THF (10 mL), t-BuOH (10 mL), DCM (5 mL) y H_2O (10 mL) a 0 °C, se agregó NaH_2PO_4 (215 mg, 1.79 mmol) y

$NaClO_2$ (162 mg, 1.79 mmol) y la mezcla obtenida fue agitada a 0 °C for 1 h. A esta mezcla, se agregó 2-mmetilbut-2-eno (219 mg, 3.13 mmol) y se mantuvo la agitación durante 1 h. Se concentro la mezcla *in vacuo* y se diluyó el residuo con 1M HCl (30 mL) y se extrajo con acetato de metilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto crudo en forma de sólido amarillo (257 mg) el cual se usó directamente en el paso siguiente sin purificación. **ESI-MS** *m/z*: 489.1 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(7-bromo-2-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de ácido 7-bromo-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8- fluoroquinazolin-2-carboxílico (257 mg, 0.53 mmol), NH_4Cl (112 mg, 2.10 mmol), BOP (464 mg, 1.05 mmol) en DMF (10 mL) a RT, se agregó en gotas DIEA (271 mg, 2.10 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla fue agitada durante 1 h. Se extrajo la mezcla con acetato de metilo, se lavó com solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/MeOH = 40:1) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (163 mg, 63.5% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 490.1 $[M+H]^+$.

terc-butil 4-(2-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de terc-butil 4-(7-bromo-2-carbamoil-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato (80 mg, 0.16 mmol), ácido (3-hidroxinaftalen-1-il)borónico (34 mg, 0.18 mmol), Na_2CO_3 (86 mg, 0.82 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (5 mL) fue agitada a 100 °C por 16 h. Se dividió la mezcla entre metil acetato y agua. Se lavó la capa orgánica con solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / MeOH = 30 : 1) para obtener el producto en forma de sólido amarillo (35 mg, 40.2% de rendimiento). **ESI-MS** *m/z*: 552.2 $[M+H]^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazoline-2-carboxamida

Una mezcla de terc-butil-4-(2-carbamoil-6-cloro-8-fluoro- 7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (35 mg, 0.066 mmol) en diclorometano (10 mL) y CF_3COOH (2 mL) fue agitada a R.T. durante 0.5 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*. Se disolvió el residuo en diclorometano (20 mL) y Et_3N (32 mg, 0.317 mmol). La mezcla fue agitada a -78 °C y se agregó en gotas acriloil cloruro (5.4 mg, 0.063 mmol) en diclorometano (0.8 mL). La mezcla fue agitada a -78°C durante 5 min y se enfrió bruscamente con solución $NaHCO_3$ saturada. Se extrajo la mezcla con diclorometano. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó

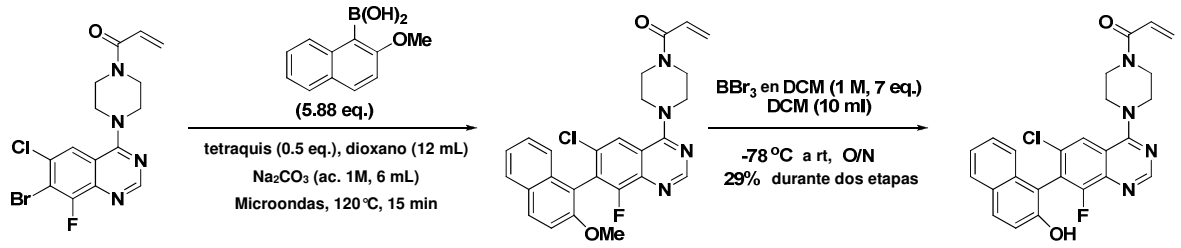
el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano / MeOH = 40 : 1 a 15 : 1) para obtener el producto en forma de sólido blanco (33 mg). **ESI-MS** *m/z*: 506.2 $[M+H]^+$.

4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo

A la mezcla agitada de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il) quinazolin-2-carboxamide (33 mg, 0.065 mmol) y Et_3N (33 mg, 0.326 mmol) en diclorometano (20 mL) a RT, se agregó $(CF_3CO)_2O$ (68 mg, 0.326 mmol) y la mezcla obtenida se agitó durante 0.5 h. La mezcla fue enfriada bruscamente com solución $NaHCO_3$ saturada y se extrajo com diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano /MeOH = 40:1) para obtener el producto en forma de sólido blanco (6 mg, 18.8% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.48-7.10 (m, 5H), 6.86 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.89 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 488.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 52

Síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se agregó ácido (2-Metoxinaftalen-1-il)borónico (904 mg, 98%, 5.88 eq.) y tetraquis (431 mg, 0.5 eq.) a una mezcla de 1-(4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (297 mg, 1.0 eq.) en 1,4-dioxano (12 mL) y Na_2CO_3 acuoso (1M, 6 mL) en el tubo sellado. La reacción mezcla fue calentada a 120 °C en el reactor de microondas durante 15 min. Después de enfriar, se filtró. Se diluyó el filtrado con acetato de metilo, y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica se separada con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se usó directamente el residuo en el paso siguiente.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-methoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida anteriormente en diclorometano (10 mL) a -78 °C, se agregó BBr_3 en DCM (1M, 4.7 ml, 7 eq.) en gotas y la mezcla obtenida se agitó desde -78 °C hasta temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada a 0 °C. Se dividió la mezcla entre

diclorometano y agua. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante flash cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH/DCM = 1–10%) para obtener el producto deseado (100 mg, 29% de rendimiento en 2 pasos) a modo de sólido blanco. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 3 H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, , *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, , *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, , *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96–3.79 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 463.1 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 53

PRUEBA BIOQUÍMICA DE LOS COMPUESTOS

Se prepararon los compuestos de prueba como soluciones madre 10 mM en DMSO (Fisher cat# BP-231-100). Se diluyó proteína KRAS G12C 1–169, marcada con his, carga GDP hasta 2 µm en solución amortiguadora (20mM Hepes, 150mM NaCl, 1mM $MgCl_2$). Se probaron los compuestos para determinar su actividad, según se indica:

Se diluyeron los compuestos hasta una concentración de prueba final 50X en DMSO en placas de almacenamiento de 96 pocillos. Se llevaron las soluciones madre del compuesto al mezclador vórtex antes del uso y se observó cuidadosamente para detectar cualquier señal de precipitación. Las diluciones fueron las siguientes:

- Para una concentración de compuesto final 100µM,

se diluyeron los compuestos hasta 5000µM (5µl 10mM solución madre de compuesto + 5µl DMSO y se mezcló bien con pipeta.

– Para una concentración de compuesto final 30µM, se diluyeron los compuestos hasta 1500µM (3µl 10mM solución madre de compuesto + 17µl DMSO) y se mezcló bien con pipeta.

– Para una concentración de compuesto final10µM, se diluyeron los compuestos hasta 500µM (2µl 10mM solución madre de compuesto + 38µl DMSO) y se mezcló bien con pipeta.

Se agregó 49µl de la solución madre de proteína en cada pocillo de una placa PCR de 96 pocillos (Fisher cat# 1423027). Se agregó 1µl de los compuestos diluidos 50X a los pocillos apropiados en la placa PCR usando un pipeteador de 12 canales. Se mezclaron las reacciones cuidadosamente y a fondo con pipeta arriba/abajo con un pipeteador multicanal de 200µl. Se selló la placa con cierre hermético de placa de aluminio y se guardó en una gaveta a temperatura ambiente durante 30 min, 2 horas o 24 hrs. Se agregó posteriormente 5µl de 2% ácido fórmico (Fisher cat# A117) en DI H_2O a cada pozo seguido de mezclado con pipeta. Se liberó la placa posteriormente con cierre hermético de aluminio y se guardó en hielo seco hasta su análisis, según se describe a continuación.

Se analizaron las pruebas descritas anteriormente mediante espectrometría de masas de conformidad con el procedimiento siguiente:

Se fija el instrumento MS en polaridad positiva, 2

GHz de resolución y modo de masa baja (1700) y se deja equilibrar durante 30 minutos. Seguidamente se calibra el instrumento, se cambia a modo adquisición y se carga el método apropiado.

Al cabo de otro período de equilibrio de 30 minutos, se hace pasar un lote vacante (*es decir,* solución amortiguadora) para cerciorarse de que el equipo funciona adecuadamente. Se descongelan las muestras a 37°C durante 10 minutes, se centrifugan rápidamente y se transfieren a la parte superior del banco. A los pocillos A1 y H12 se agrega 1 uL 500 uM de péptido convencional interno y se centrifugan las placas a 2000 x g durante 5 minutos. Se ejecuta el método posteriormente y se registran las masas de cada pocillo individual.

Las masas (para las cuales se desea información de integración) de cada pocillo se colocan en el mapa de placas y se exporta del análisis. Lo mismo se hace con las masas de estándares internos. Se extraen los datos a 50 ppm para el estado de carga +19 y se asigna la identidad del pozo A1 usando el pasador de estándar interno u se integra. Se exportan los datos de valores máximos como una lista TOF y se repiten los pasos anteriores individualmente, para los estados de carga +20, 21, 22, 23, 24 y 25.

Otros análisis en vitro realizados son:

Inhibición del crecimiento celular:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular mediado por RAS. Las células que expresan un tipo natural o un mutante RAS se colocan en placas de fondo blanco transparente, 96 pocillos, a una densidad de 5,000 células por pocillo. Se permite que las células se fijen durante aproximadamente 2 horas después de la colocación en la placa antes de agregar un compuesto revelado en el presente documento. Al cabo de ciertas horas (por ejemplo, 24 horas, 48 horas, o 72 horas del crecimiento celular), se determina la proliferación celular midiendo el contenido total ATP con ayuda del reactivo Cell Titer Glo (Promega) de conformidad con las isntrucciones del fabricante. Se determina la proliferación EC50 analizando las respuestas a dosis de un compuesto de 8 puntos a intervalos semilogarítmicos, disminuyendo a partir de 100 µM.

Inhibición de transducción de señales mediadas por RAS:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos revelados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS. Las células que expresan una RAS natural o mutante (como por ejemplo G12C, G12V, o G12A) se tratan con o sin un compuesto (células control). La inhibición de la señalización RAS por uno o más compuestos es demostrada mediante una disminución del nivel estacionario de MEK

fosforilado y/o uniones Raf en las células tratadas con uno o más de los compuestos en comparación con las células control.

Inhibición de la transducción de señalización mediada por RAS:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos revelada en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS. Las células que expresan un tipo natural o mutante de RAS (como por ejemplo G12C, G12V, o G12A) son tratados con o sin un compuesto (células control). La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos se demuestra por la unión porcentual del compuesto a la proteína RAS mutada con G12C en las células tratadas con uno o más sujetos compuestos según se compara con las células control.

Inhibición de transducción de señalización mediada por RAS:

Se evalúa y demuestra la capacidad de los compuestos revelados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS. Las células que expresan un tipo natural o mutante de RAS (como por ejemplo G12C, G12V o G12A) se tratan con o sin un compuesto (células control). La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos se demuestra mediante una disminución de la unión del complejo RAS a moléculas de señalización aguas (por ejemplo Raf) en células tratadas con uno o más compuestos en comparación con las células control.

Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 fue tratado

de conformidad con los métodos anteriores y se determinó que se unen de forma covalente a KRAS G12C en una medida de como mínimo aproximadamente 5% (*es decir*, como mínimo aproximadamente 5% de la proteína presente en el pocillo se une de forma covalente al compuesto de prueba).

Tabla 2

Actividad de Compuestos representativos*

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
1	+++	2	+	3	+	4	++++
5	+++	6	+++	7	++++	8	++
9	+++	10	++	11	++++	12	+
13	++	14	++	15	+++	16	++
17	+	18	++	19	++	20	+
21	+++	22	+	23	++	24	+
25	++	26	++	27	++	28	+
29	+	30	+	31	+	32	+
33	++	34	+++	35	+	36	+
37	++	38	++	39	+	40	+++
41	+	42	+++	43	+++	44	+++
45	+	46	++++	47	++++	48	++++
49	++++	50	+	51	++++	52	++++
53	++++	54	++	55	++++	56	++++
57	+	58	+++	59	++++	60	+
61	+	62	+	63	+	64	++
65	+	66	++++	67	+++	68	+
69	+	70	+++	71	+	72	++

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
73	++	74	+++	75	+	76	+
77	+++	78	+	79	+	80	+
81	+++	82	+	83	++	84	++
85	+++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+	91	++	92	+
93	+	94	++	95	++	96	+
97	++	98	+	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	++	104	+++
105	+	106	++++	107	++++	108	++
109	++++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	++++	122	++	123	++++	124	+++
125	++++	126	++++	127	++++	128	+++
129	+	130	+	131	+	132	+++
133	++	134	++	135	+	136	++
137	+	138	++++	139	++++	140	+++
141	+	142	+	143	+++	144	+
145	++++	146	++++	147	++	148	+++
149	+	150	++++	151	+	152	+++
153	++++	154	++	155	++	156	++
157	+	158	++++	159	+++	160	+
161	++	162	+	163	+	164	+
165	N/A	166	+	167	+	168	++
169	+++	170	+	171	+++	172	+++
173	++++	174	++	175	+++	176	+++

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
177	+	178	+	179	+	180	+
181	+	182	+++	183	+++	184	++++
185	++	186	+++	187	+++	188	+++
189	++	190	+	191	+++	192	++
193	++	194	++++	195	++++	196	++++
197	++	198	++++	199	N/A	200	++
201	+++	202	+++	203	++++	204	+++
205	+	206	+++	207	++++	208	++++
209	++++	210	++++	211	+	212	++++
213	++	214	+	215	++	216	+
217	+++	218	+++	219	+	220	+++
221	++	222	+++	223	+	224	+++
225	++	226	+	227	++++	228	+
229	++	230	+	231	+++	232	+
233	+++	234	++++	235	+++	236	+++
237	++++	238	+++	239	+++	240	+++
241	+	242	++++	243	++++	244	+
245	+	246	++++	247	+++	248	N/A
249	+	250	++	251	++++	252	++++
253	++++	254	+++	255	+++	256	+++
257	++++	258	++	259	+++	260	++
261	+	262	+	263	+	264	++
265	+	266	+++	267	+	268	+++
269	+++	270	+++	271	+++	272	++++
273	++++	274	++++	275	++	276	+
277	+	278	++	279	+++	280	+++

No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %	No.	Aglutinación %
281	++	282	+++	283	++	284	++++
285	+++	286	+	287	++	288	++
289	+++	290	+++	291	++++	292	+
293	++++	294	++++	295	+	296	+
297	+	298	++	299	+	300	++
301	++	302	+++	303	++	304	++
305	++	306	++	307	++	308	+++
309	+++	310	++++	311	+++	312	++++
313	+++	314	++++	315	+	316	++
317	N/A	318	+	319	++	320	++
321	+	322	+++	323	+++	324	+
325	++	326	+	327	++	328	+
329	++	330	++	331	++	332	++
333	+	334	++++	335	++++	336	+++
337	+	338	++	339	++++	340	++++
341	++++	342	++++	343	+++	344	+++
345	++++	346	++++	347	++++	348	++++
349	+++	350	++++	351	++++	352	++++
353	++++	354	++++	355	++++	356	+++
357	++++	358	++++	359	++++	360	++++
361	++++	362	++	363	++++	364	++++
365	++++	366	++++	367	++++	368	++++
369	++++	370	+	371	++	372	+++
373	+++	374	+++	375	+++	376	N/A

* Aglutinación correspondiente a los compuestos 1-47 medida a 24 h; Aglutinación correspondiente a los compuestos 48-246

medida a 2 h; Aglutinación correspondiente a los compuestos 247-375 medida a 30 min. N/A = resultados pendientes

+ Indica actividad de aglutinación de 5% a 25%

++ Indica actividad de aglutinación superior a 25% y hasta 50%

+++ Indica actividad de aglutinación superior a 50% y hasta 75%

++++ Indica actividad de aglutinación superior a 75%

Todas las patentes EE.UU., publicaciones de solicitudes de patentes EE.UU., solicitudes de patentes EE.UU., patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones no de patentes a las cuales se hace referencia en esta descripción o la Hoja de Datos de Solicitud anexa quedan incorporadas en su totalidad al presente documento mediante referencia, en la medida en que no sean inconsistentes con la presente descripción.

La Solicitud de patente provisional de EUA No. de Serie 61/889,460 presentada el 10 de octubre de 2013, Solicitud de patente provisional de EUA No. de Serie 62/034,619 presentada el 7 de agosto de 2014, Solicitud de patente provisional de EUA No. de Serie 62/052,366 presentada el 18 de septiembre de 2014, Solicitud de patente Jordana No. de Serie 289/2014 presentada el 9 de octubre de 2014 y Solicitud de patente de Taiwán titulada “INHIBITORS OF KRAS G12C” presentada el 9 de octubre de 2014 se incorporan en la presente para

referencia, en su totalidad.

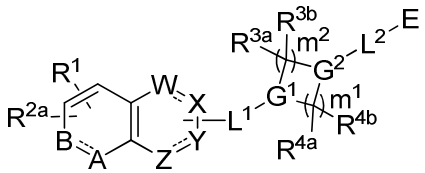
A partir de lo anterior, cabe apreciar que, si bien han sido descritas modalidades específicas de la invención en el presente documento a los fines de ilustración, se pueden hacer diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la invención. Por lo tanto, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones anexas.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

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



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, profármaco o estereoisómero del mismo, caracterizado porque:

A es CR^1, CR^{2b}, NR^7 o S;

B es una unión, CR^1 o CR^{2c}

G^1 y G^2 son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR^5 o CR^6;

Z es una unión, N o CR^{6a} o Z es NH cuando Y es C=O;

L^1 es una unión o NR^7;

L^2 es una unión o alquileno;

R^1 es heterociclilo, heteroarilo o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2C} son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, por separado H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o

aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, –OH, $–NH_2$, $–CO_2H$, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada caso, por separado H, alquilo C_1-C_6 o una unión a L^1;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, $–CO_2NR^aR^b$, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C_1-C_6 o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquiaminilo, amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C_1-C_6, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi, alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilaminilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L^1;

R^{6a} es H, alquilo o una unión a L^1;

R^7 es H o alquilo C_1-C_6

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

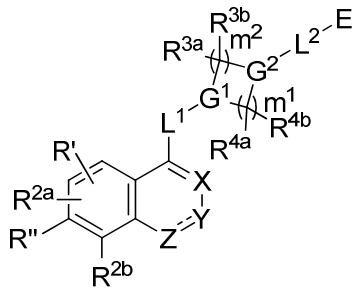
⎓ indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X, Y o Z es CR^6 donde R^6 es una unión a L^1 o como mínimo uno de W, X o Y es NR^5,en donde R^5 es una unión a L^1 y

en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R^1 es piridilo.

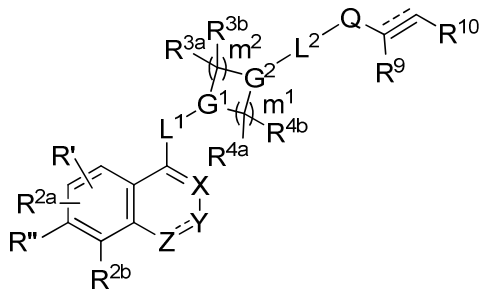
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I′):



(I′),

en donde R′ es R^1 y R′′ es R^{2c} o R′ es H y R′′ es R^1.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I′a):



(I'a)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

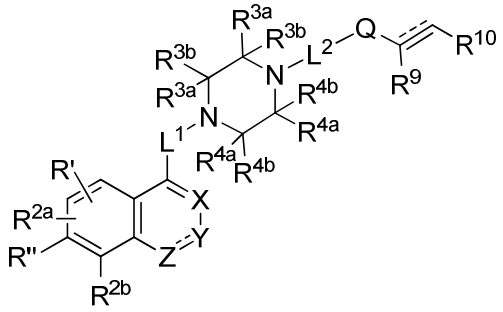
$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando $\equiv$ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

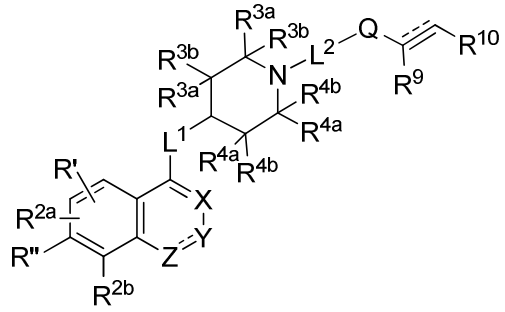
R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e):



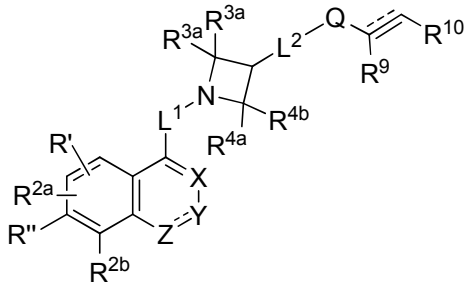
;

(I'b)



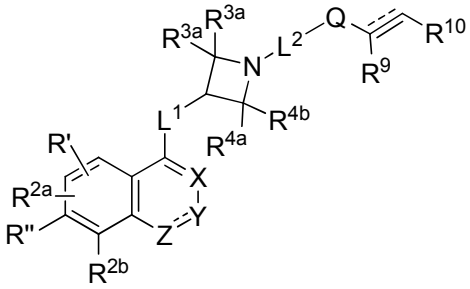
;

(I'c)



o

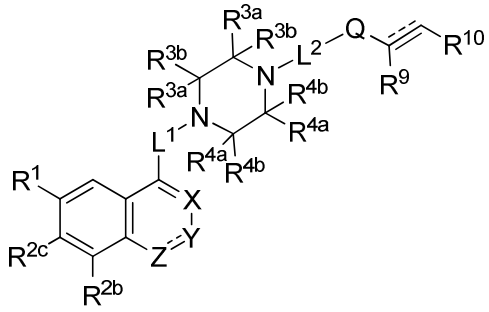
(I'd)



.

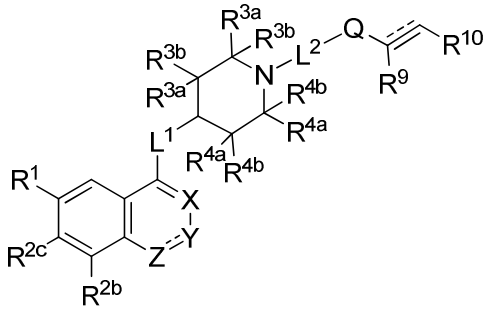
(I'e)

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'f), (I'g), (I'h) o (I'i):



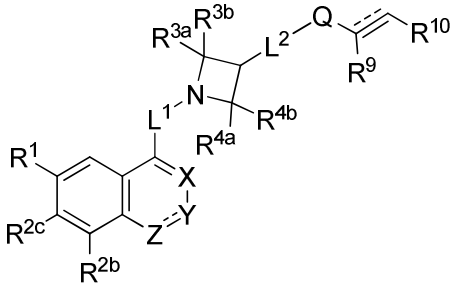
;

(I'f)

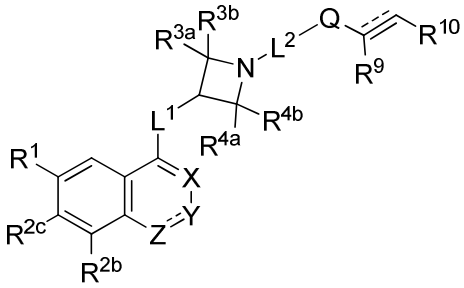


;

(I'g)



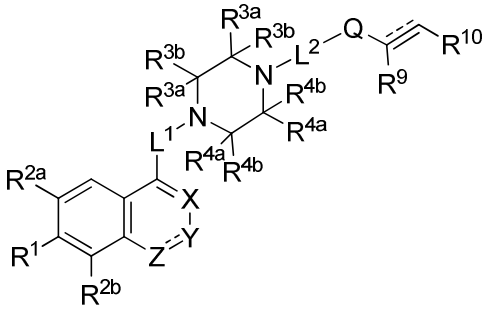
o



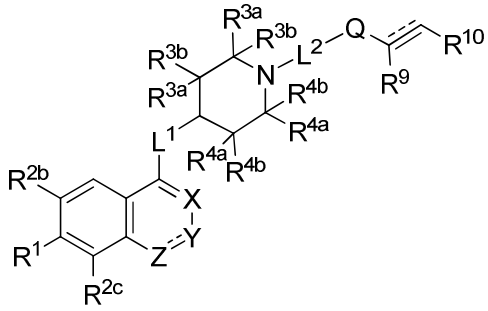
.

(I'h) (I'i)

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'j), (I'k), (I'l) o (I'm):

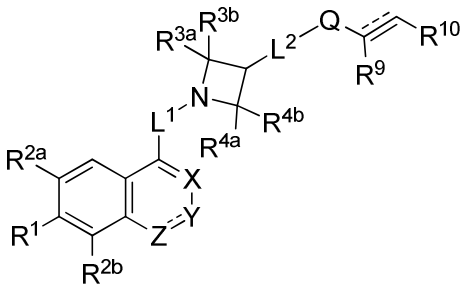


;

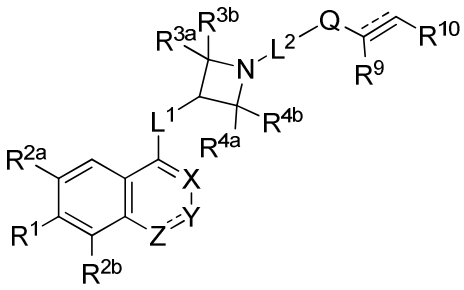


;

(I'j) (I'k)



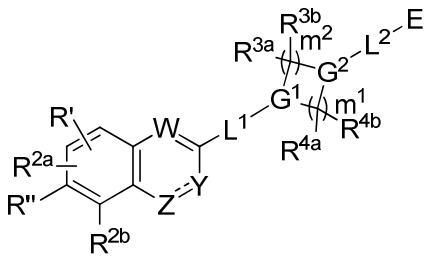
o



.

(I'l) (I'm)

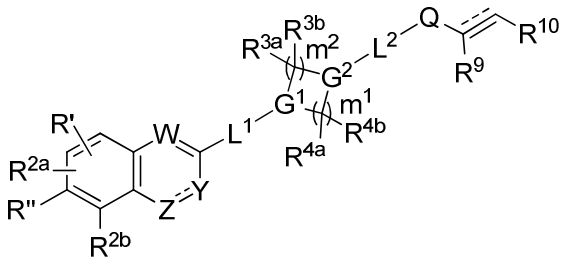
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I''):



(I''),

en donde R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I''a):



(I''a)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6;

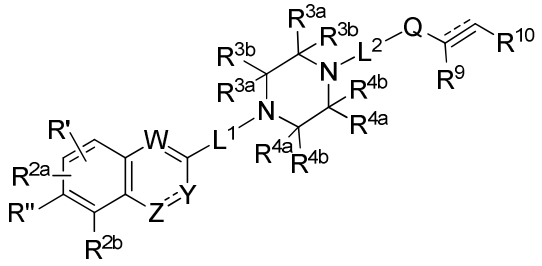
cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un

anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando ⩬ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

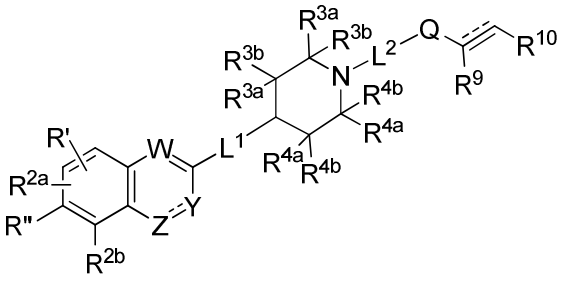
R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''b), (I''c), (I''d) o (I''e):



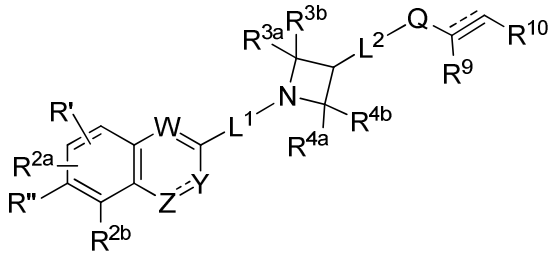
;

(I''b)



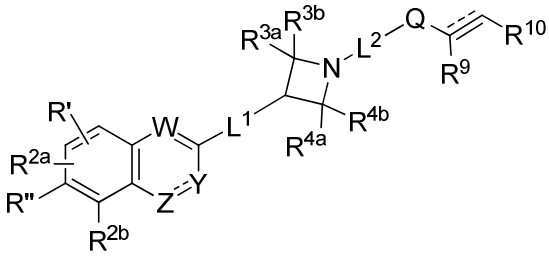
;

(I''c)



(I''d)

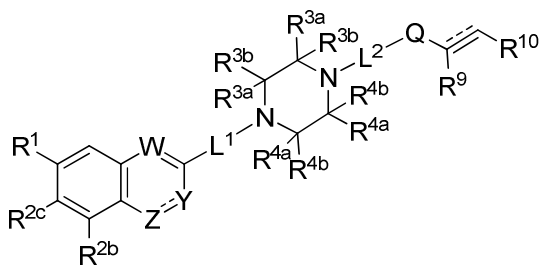
o



.

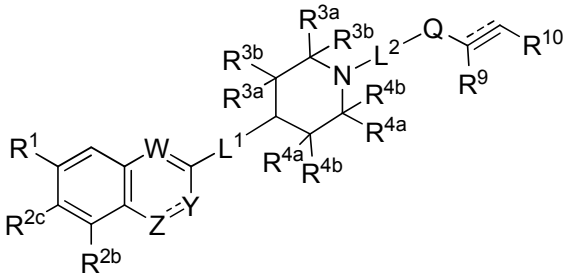
(I''e)

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''f), (I''g), (I''h) o (I''i):



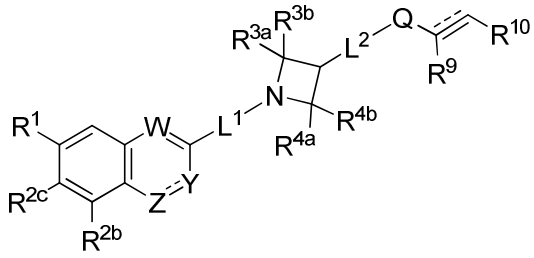
;

(I''f)



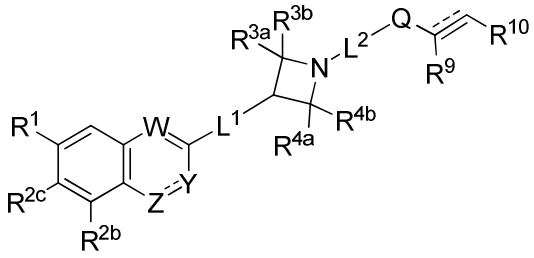
;

(I''g)



o

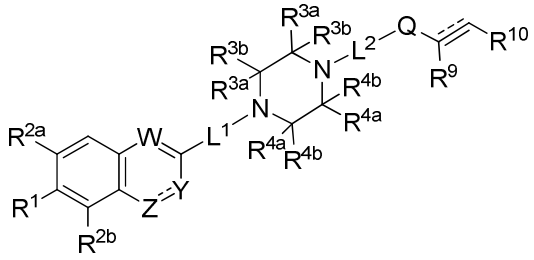
(I''h)



.

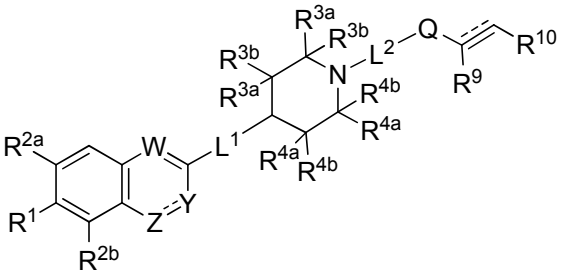
(I''i)

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''j), (I''k), (I''l) o (I''m):



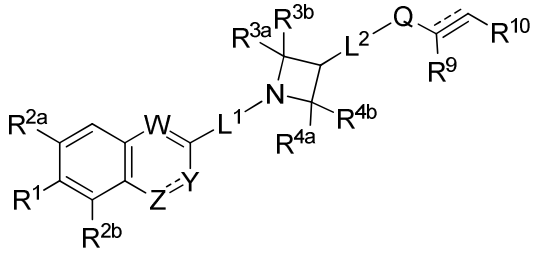
;

(I''j)

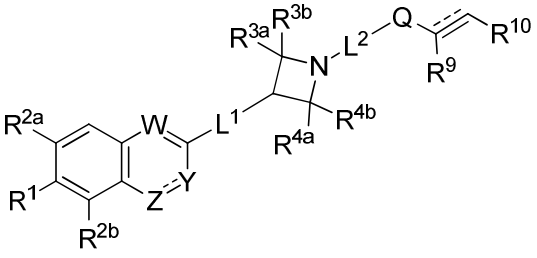


;

(I''k)



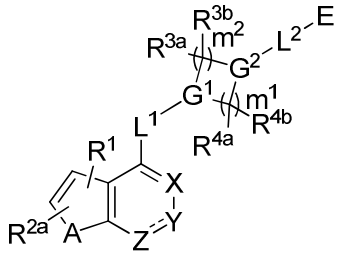
o



.

(I''l) (I''m)

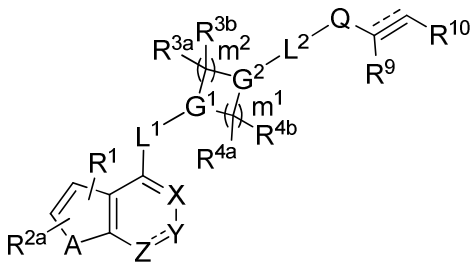
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''):



(I''')

en donde A es NH o S.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''a):



(I'''a)

en donde:

≡ representa una unión doble o triple;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquiloC_1-C_6 o hidroxilalquilo;

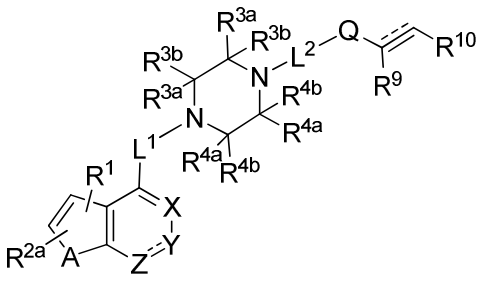
$R^{8'}$ es H, –OH, –CN o alquiloC_1-C_6; y

cuando ⩵ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando ≡ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquiloC_1-C_6, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

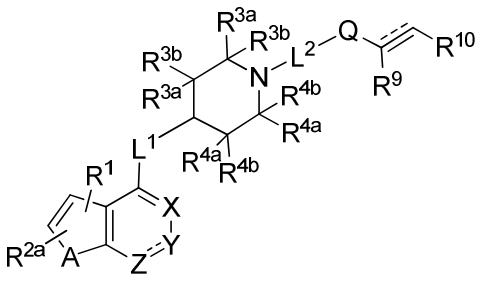
A es NH o S.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''b), (I'''c), (I'''d) o (I'''e):



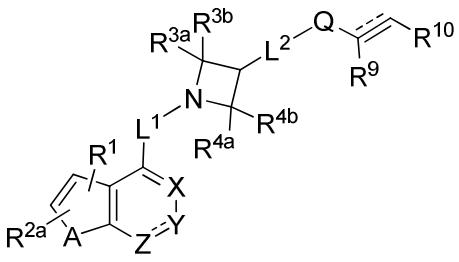
(I'''b)

;



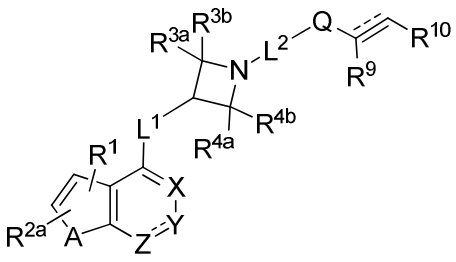
(I'''c)

;



(I'''d)

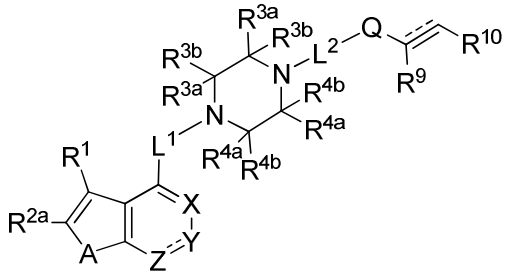
o



(I'''e)

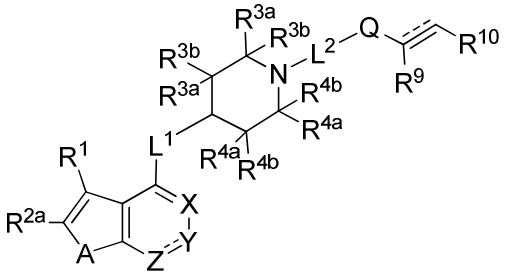
.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''f), (I'''g), (I'''h) o (I'''i):



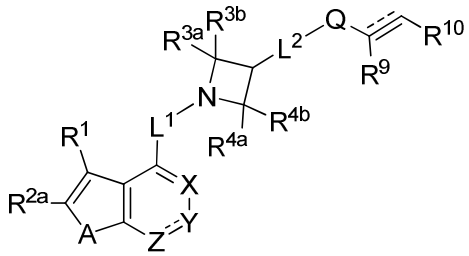
;

(I'''f)



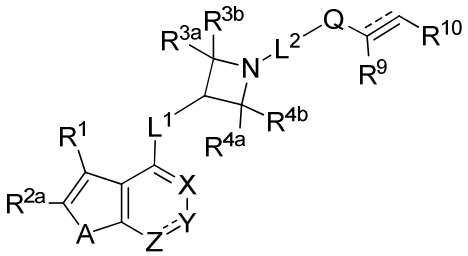
;

(I'''g)



o

(I'''h)



.

(I'''i)

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque R^1 es arilo.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R^1 es fenilo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R^1 es naftilo.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-18, caracterizado porque R^1 es no sustituido

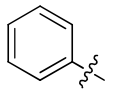
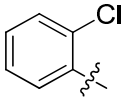
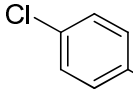
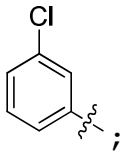
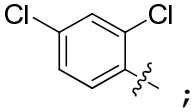
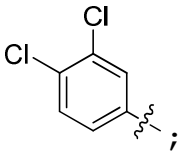
20. El compuesto de conformidad con cualquiera de

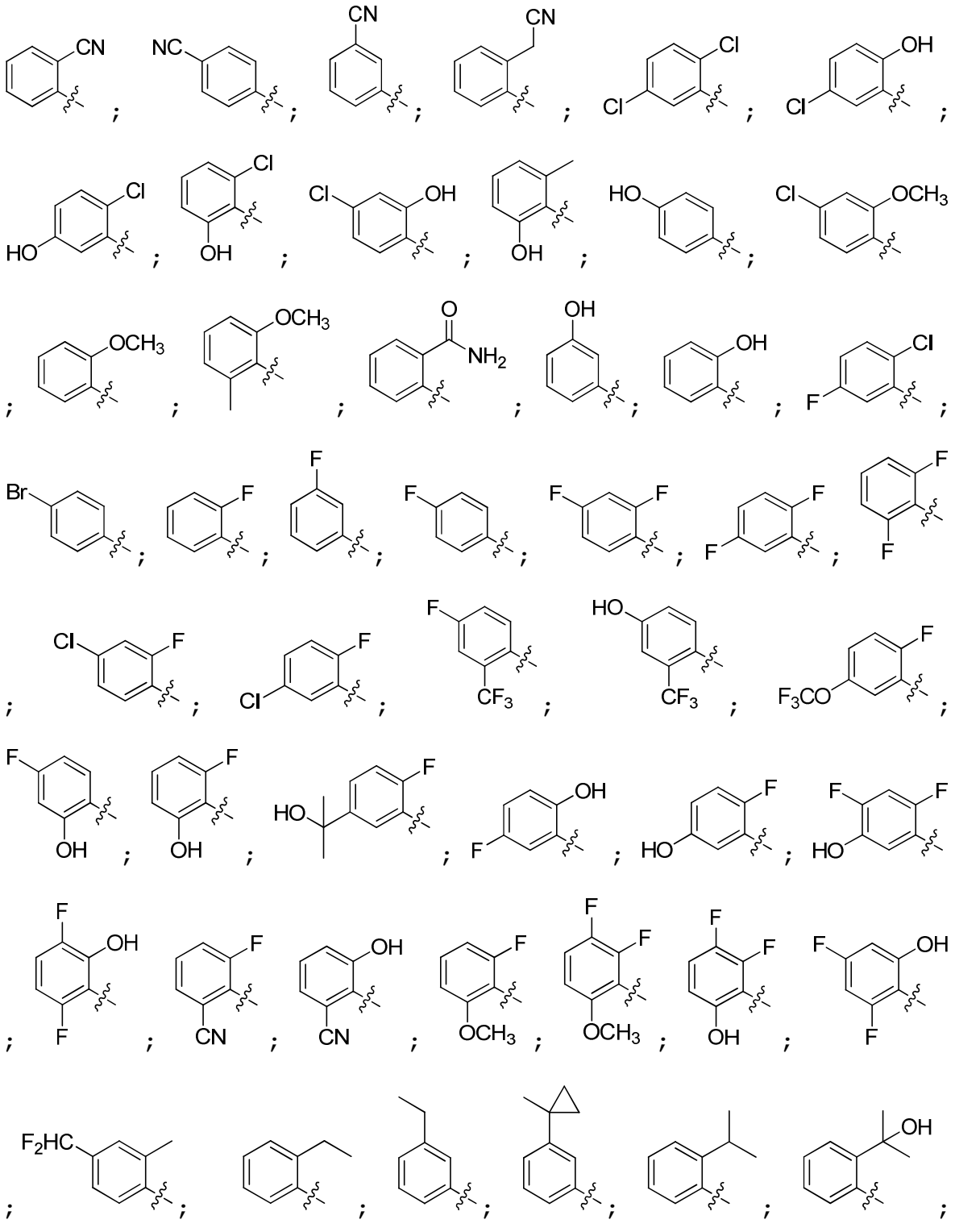
las reivindicaciones 16–18, caracterizado porque R^1 es sustituido por uno o más sustituyentes.

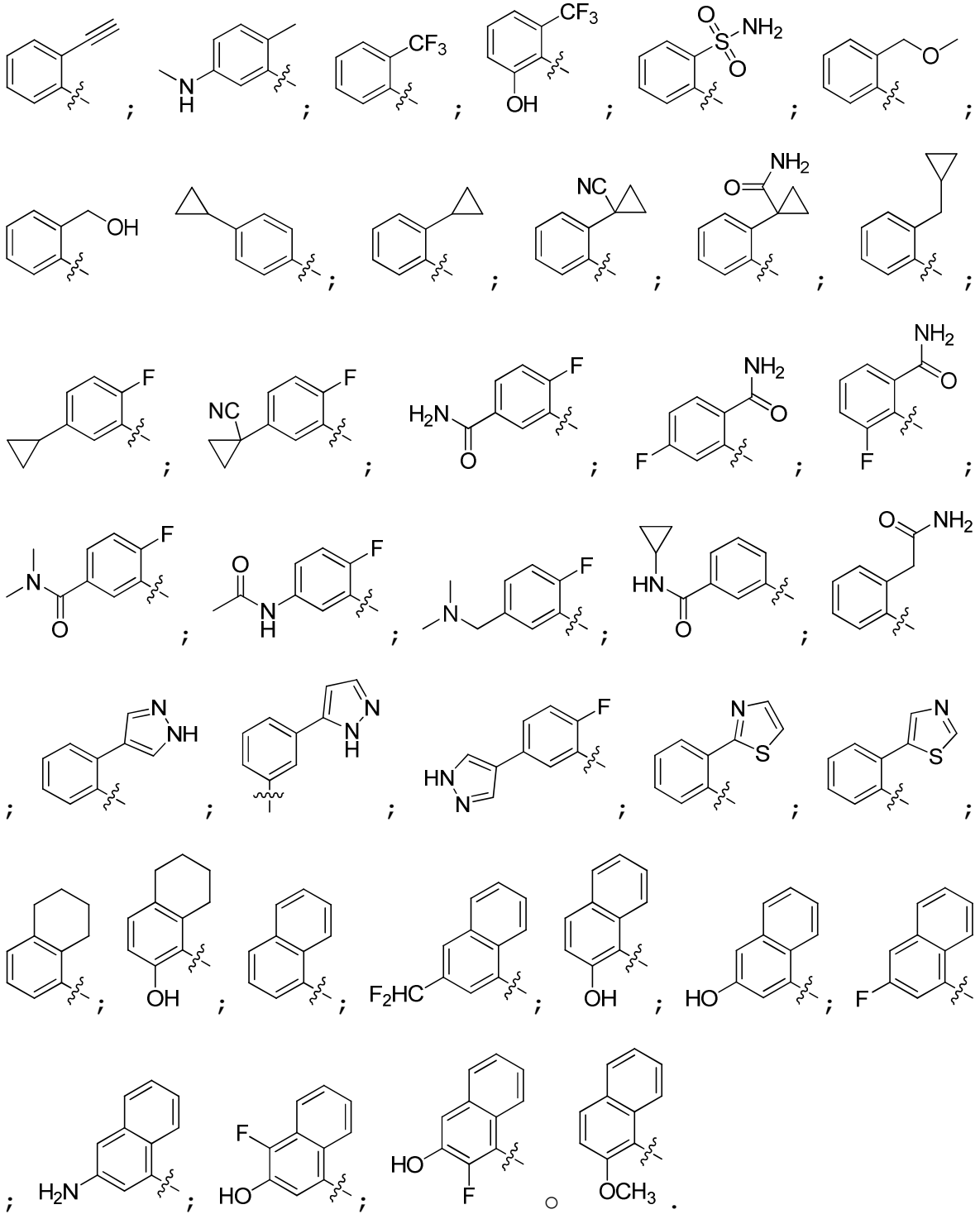
21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de halo, ciano, cianoalquiloC_1-C_6, cianocicloalquiloC_3-C_8, hidroxilo, alquiloC_1-C_6, alquilcicloalquiloC_1-C_6, alquiniloC_2-C_6, alcoxiC_1-C_6, haloalcoxiC_1-C_6, alquilaminiloC_1-C_6, alquilcarbonilaminiloC_1-C_6, hidroxilalquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, alcoxialquiloC_1-C_6, aminilosulfona, aminilcarbonilo, aminilcarbonilalquiloC_1-C_6, aminilcarbonilcicloalquiloC_3-C_8, alquilaminilcarboniloC_1-C_6, cicloalquilaminilcarboniloC_3-C_8, cicloalquilalquiloC_3-C_8 y cicloalquiloC_3-C_8, cicloalquiloC_3-C_8 fusionado y heteroarilo.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, hidroxilmetilo, metoxi, metoximetilo, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, aminilcarbonilo y ciclopropilo.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–22, caracterizado porque R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

 ;  ;  ;  ;  ;  ;


CN
NC
CN
CN
Cl
Cl
OH
Cl
HO
Cl
OH
Cl
OH
HO
Cl
OCH3
OCH3
OCH3
O
NH2
OH
OH
Cl
F
Br
F
F
F
F
F
F
F
F
Cl
F
Cl
F
F
CF3
HO
CF3
F3CO
F
F
OH
OH
HO
F
F
HO
F
F
OH
F
CN
OH
CN
F
OCH3
F
F
OCH3
F
F
OH
F
OH
F
F2HC
OH



o

.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque R^1 es

heteroarilo.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^1 comprende oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^1 es tiofenilo, piridinilo, piridinonilo, pirimidinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzodioxazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, tetrahidroquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, indolinonilo, benzotiofenilo o dihidrobenzodioxinilo.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, caracterizado porque R^1 es no sustituido.

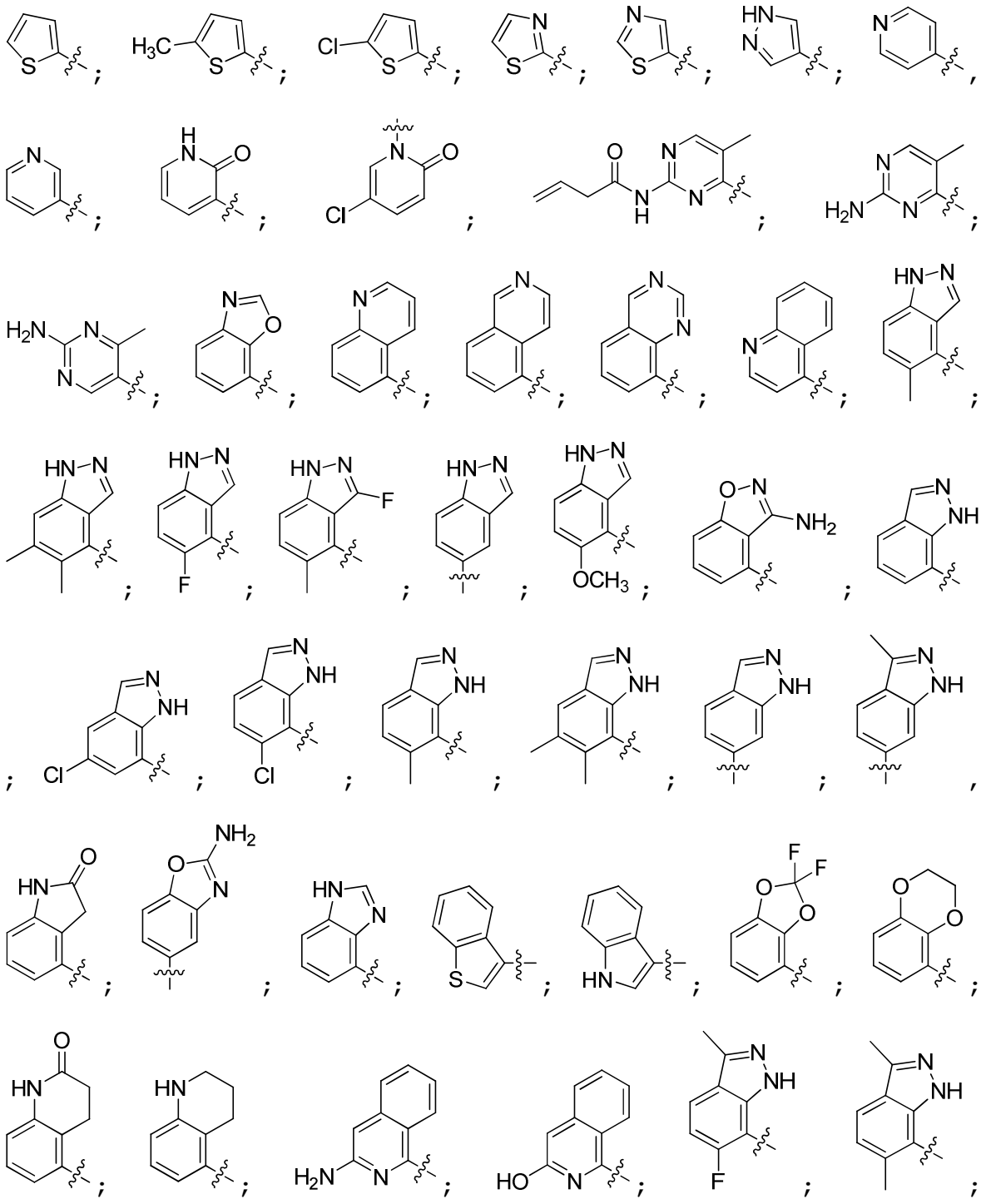
28. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, caracterizado porque R^1 está sustituido por uno o más sustituyentes.

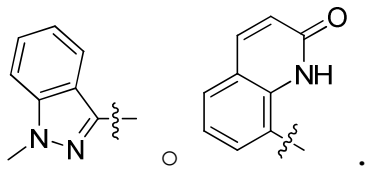
29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de halo, alquiloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, o alquenilcarbonilaminiloC_2-C_6.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, amino y metilo.

31. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 24-30, caracterizado porque R^1 tiene una de las estructuras siguientes:





32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–31, caracterizado porque R^{2a} es H.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–31, caracterizado porque R^{2a} es halo.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R^{2a} es cloro o fluoro.

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–31, caracterizado porque R^{2a} es alquiloC_1-C_6.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–31, caracterizado porque R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_8.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R^{2a} es ciclopropilo.

38. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–37, caracterizado porque R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son H.

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–37, caracterizado porque R^{2b} y R^{2c}, cuando están presentes, son cada uno por separado halo.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2b}, cuando está presente, es halo.

41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2c}, cuando está presente, es halo.

42. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39-41, caracterizado porque halo es cloro o fluoro.

43. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es -C(=O)-.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-S(=O)_2-$.

45. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-NR^8C(=O)-$.

46. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-NR^8S(=O)_2-$.

47. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 o 46, caracterizado porque R^8 es H.

48. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 o 46, caracterizado porque R^8 es hidroxilalquilo.

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque hidroxilalquilo es 2-

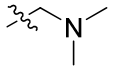
hidroxilalquilo.

50. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-49, caracterizado porque como mínimo uno de R^9 o R^{10} es H.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque cada uno de R^9 y R^{10} son H.

52. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-50, caracterizado porque R^{10} es alquilaminilalquilo.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque R^{10} tiene la estructura siguiente:



.

54. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-50, caracterizado porque R^{10} es hidroxilalquilo.

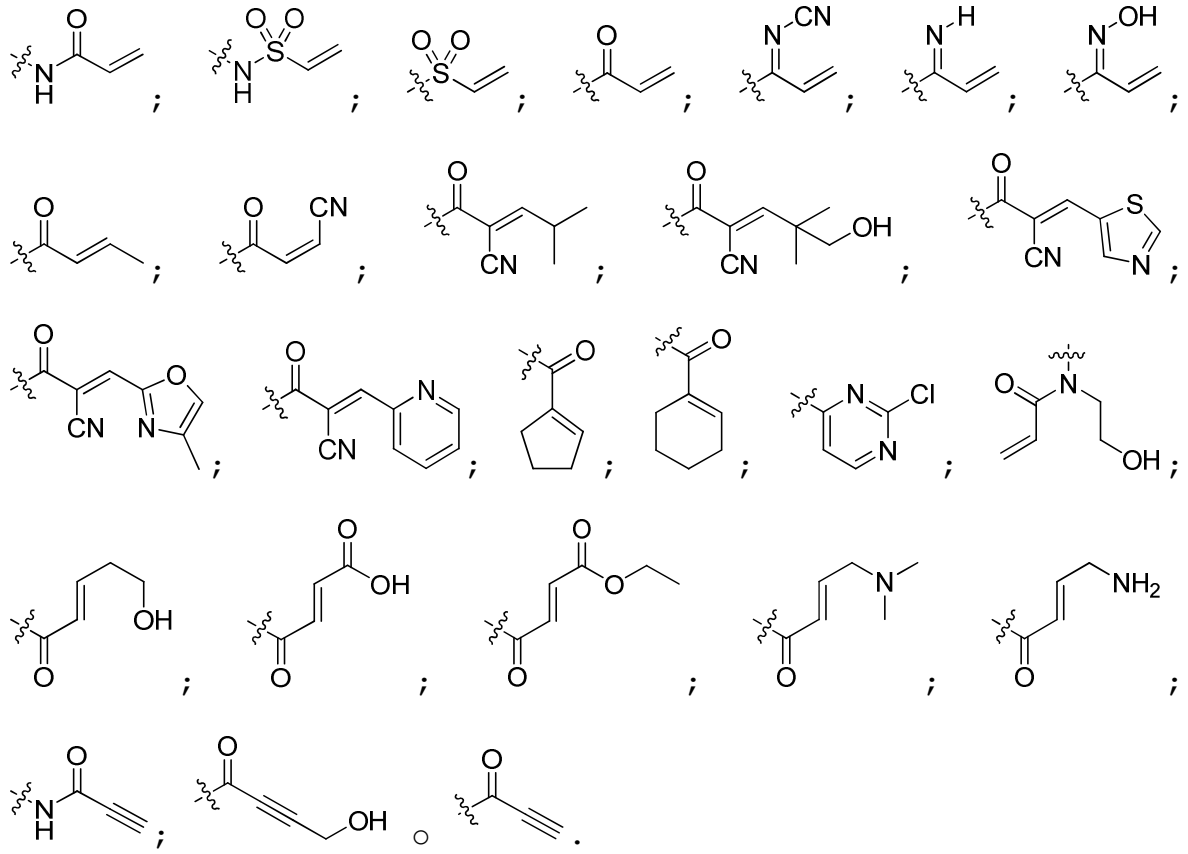
55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo

56. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-49, caracterizado porque R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico.

57. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 56, caracterizado porque el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo.

58. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, caracterizado porque E tiene una de las estructuras siguientes:



59. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-58, caracterizado porque L^1 es una unión.

60. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-58, caracterizado porque L^1 es $-NR^7-$.

61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque L^1 es $-NH-$.

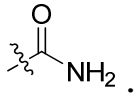
62. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-61, caracterizado porque L^2 es una unión.

63. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-61, caracterizado porque L^2 es alquileno.

64. El compuesto de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque L^2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

65. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-64, caracterizado porque R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son H.

66. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-64, caracterizado porque R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo.

67. El compuesto de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque aminilcarbonilo es  .

68. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-64, caracterizado porque R^{3a} o R^{4a} es ciano.

69. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-68, caracterizado porque Z es N.

70. El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque X es N.

71. El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque Y es N.

72. El compuesto de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque Y es CR^6, en donde R^6 es H y W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1.

73. El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque Y es CR^6, en donde R^6 es H, W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es ciano, metoxi o amino.

74. El compuesto de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque X es CR^6 y R^6 es ciano.

75. El compuesto de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque W es CR^6, en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6, en donde R^6 es H.

76. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Z es una unión.

77. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 76, caracterizado porque Y es NR^5.

78. El compuesto de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque R^5 es H.

79. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X o Y es CR^6.

80. El compuesto de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque R^6 es ciano, metoxi o amino.

81. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.

82. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–81 y un soporte aceptable farmacéuticamente.

83. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82, caracterizada porque la composición farmacéutica está formulada para administración oral.

84. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 83, caracterizada porque la composición farmacéutica está formulada para inyección.

85. Un método para el tratamiento de cáncer, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82 a un sujeto que lo necesite.

86. El método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer está mediado por una mutación de KRAS G12C, HRAS G12C o NRAS G12C.

87. El método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis vinculada con MYH, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar.

88. Un método de regulación de la actividad de una

proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, caracterizado porque comprende la reacción de la proteína KRAS Mutante G12C con el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-81.

89. Un método para inhibir la proliferación de una población celular, caracterizado porque comprende poner en contacto la población celular con el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-81.

90. El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado porque la inhibición de proliferación se mide como una disminución de la viabilidad celular de la población celular.

91. Un método para tratar un trastorno mediado por una mutación KRAS G12C, HRAS G12C o NRAS G12C en un sujeto que lo necesite, caracterizado porque comprende:

determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C; y

de determinarse que el sujeto tiene la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, administrar al sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82.

92. El método de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque el trastorno es un cáncer.

93. El método de conformidad con la reivindicación 92, caracterizado porque el cáncer es un cáncer hematológico,

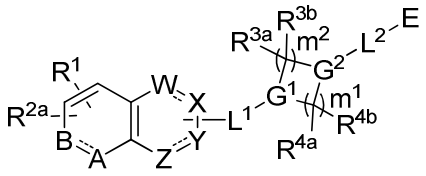
cáncer pancreático, poliposis vinculada con MYH, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar.

94. Un método para preparar una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C mutante marcada, caracterizado porque comprende la reacción de KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–81, para obtener una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C marcada.

95. Un método para inhibir la metástasis de un tumor, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82 a un sujeto que lo necesite.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutante G12C. Los compuestos tienen la estructura siguiente (I):



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, profármaco o estereoisómero de la misma, en donde R^1, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X y, Z y E corresponden a la definición establecida en el presente documento. Se proporcionan también métodos vinculados con la preparación y el uso de los compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para modular la actividad de la proteína KRAS mutante G12C para el tratamiento de trastornos, como por ejemplo, el cáncer.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 April 2015 (16.04.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/054572 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 239/94 (2006.01)	*C07D 403/10* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	*C07D 237/28* (2006.01)
C07D 215/46 (2006.01)	*C07D 409/04* (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)	*C07D 409/14* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)	*C07D 417/10* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	*A61K 31/517* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)	

(21) International Application Number:
PCT/US2014/060036

(22) International Filing Date:
10 October 2014 (10.10.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/889,460	10 October 2013 (10.10.2013)	US
62/034,519	7 August 2014 (07.08.2014)	US
62/052,366	18 September 2014 (18.09.2014)	US
289/2014	9 October 2014 (09.10.2014)	JO
103135318	9 October 2014 (09.10.2014)	TW

(71) Applicant: **ARAXES PHARMA LLC** [US/US]; 11119 North Torrey Pines Road, Suite 125, La Jolla, California 92037 (US).

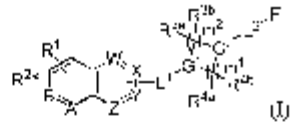
(72) Inventors; and

(71) Applicants : **LI, Jiansheng** [CN/US]; 13569 Arroyo Dale Lane, San Diego, California 92130 (US). **FENG, Jun** [US/US]; 6160 Quail Run Street, San Diego, California 92130 (US). **WU, Tao** [CN/US]; 2355 Terraza Gaviara, Carlsbad, California 92009 (US). **REN, Pingda** [CN/US]; 5534 Havenridge Way, San Diego, California 92130 (US). **LIU, Yi** [US/US]; 4841 Barlows Landing Cove, San Diego, California 92130 (US). **LIU, Yuan** [CN/US]; 3871 Camino Lindo, San Diego, California 92122 (US). **LONG, Yun, Oliver** [US/US]; 10763 Santa Tomasa Avenue, San Diego, California 92127 (US).

(74) Agents: **HARWOOD, Eric, A.** et al.; Seed Intellectual Property Law Group PLLC, Suite 5400, 701 Fifth Avenue, Seattle, WA 98104-7064 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: INHIBITORS OF KRAS G12C



(I)

(57) Abstract: Compounds having activity as inhibitors of G12C mutant KRAS protein are provided. The compounds have the following structure (I): or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, prodrug or stereoisomer thereof, wherein R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G, G^1, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X, Y, Z and L are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods to modulate the activity of G12C mutant KRAS protein for treatment of disorders, such as cancer, are also provided.

Oncogene	Tumor Type	Cumulative Mutation Frequency (All Tumors)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% Melanoma	<5%
FLT3	25% AML	<1%
PI3kα	25% Breast; 25% Endometrial; 15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% Pancreatic; >40% colon >20% lung	~20%

FIG. 3

WO 2015/054572 A1

(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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report (Art. 21(3))

INHIBITORS OF KRAS G12C

BACKGROUND

Technical Field

The present invention is generally directed to novel compounds and methods for their preparation and use as therapeutic or prophylactic agents, for example for treatment of cancer.

Description of the Related Art

RAS represents a group of closely related monomeric globular proteins of 189 amino acids (21 kDa molecular mass) which are associated with the plasma membrane and which bind either GDP or GTP. RAS acts as a molecular switch. When RAS contains bound GDP, it is in the resting or off position and is "inactive". In response to exposure of the cell to certain growth promoting stimuli, RAS is induced to exchange its bound GDP for a GTP. With GTP bound, RAS is "switched on" and is able to interact with and activate other proteins (its "downstream targets"). The RAS protein itself has a very low intrinsic ability to hydrolyze GTP back to GDP, thus turning itself into the off state. Switching RAS off requires extrinsic proteins termed GTPase-activating proteins (GAPs) that interact with RAS and greatly accelerate the conversion of GTP to GDP. Any mutation in RAS which affects its ability to interact with GAP or to convert GTP back to GDP will result in a prolonged activation of the protein and consequently a prolonged signal to the cell telling it to continue to grow and divide. Because these signals result in cell growth and division, overactive RAS signaling may ultimately lead to cancer.

Structurally, RAS proteins contain a G domain which is responsible for the enzymatic activity of RAS - the guanine nucleotide binding and the hydrolysis (GTPase reaction). It also contains a C-terminal extension, known as the CAAX box, which may be post-translationally modified and is responsible for targeting the protein to the membrane. The G domain is approximately 21-25 kDa in size and it contains a phosphate binding loop (P-loop). The P-loop represents the pocket where the nucleotides are bound in the protein, and this is the rigid part of the domain with

conserved amino acid residues which are essential for nucleotide binding and hydrolysis (Glycine 12, Threonine 26 and Lysine 16). The G domain also contains the so called Switch I (residues 30-40) and Switch II (residues 60-76) regions, both of which are the dynamic parts of the protein which are often represented as the "spring-loaded" mechanism because of their ability to switch between the resting and loaded state. The key interaction is the hydrogen bonds formed by Threonine-35 and glycine-60 with the γ-phosphate of GTP which maintain Switch 1 and Switch 2 regions respectively in their active conformation. After hydrolysis of GTP and release of phosphate, these two relax into the inactive GDP conformation.

The most notable members of the RAS subfamily are HRAS, KRAS and NRAS, mainly for being implicated in many types of cancer. However, there are many other members including DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS and RRAS2.

Mutations in any one of the three main isoforms of RAS (HRAS, NRAS, or KRAS) genes are among the most common events in human tumorigenesis. About 30% of all human tumors are found to carry some mutation in RAS genes. Remarkably, KRAS mutations are detected in 25-30% of tumors. By comparison, the rates of oncogenic mutation occurring in the NRAS and HRAS family members are much lower (8% and 3% respectively). The most common KRAS mutations are found at residue G12 and G13 in the P-loop and at residue Q61.

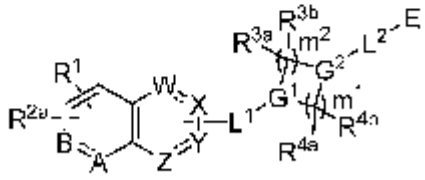
G12C is a frequent mutation of KRAS gene (glycine-12 to cysteine). This mutation had been found in about 13% of cancer occurrences, about 43% of lung cancer occurrences, and in almost 100% of MYH-associates polyposis (familial colon cancer syndrome). However targeting this gene with small molecules is a challenge.

Accordingly, while progress has been made in this field, there remains a need in the art for improved compounds and methods for treatment of cancer, for example by inhibition of KRAS, HRAS or NRAS. The present invention fulfills this need and provides further related advantages.

BRIEF SUMMARY

In brief, the present invention provides compounds, including stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts, tautomers and prodrugs thereof, which are capable of modulating G12C mutant KRAS, HRAS and/or NRAS proteins. In some instances, the compounds act as electrophiles which are capable of forming a covalent bond with the cysteine residue at position 12 of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein. Methods for use of such compounds for treatment of various diseases or conditions, such as cancer, are also provided.

In one embodiment, compounds having the following structure (I) are provided:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, stereoisomer or prodrug thereof, wherein R^1, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X, Y, Z and E are as defined herein. Pharmaceutical compositions comprising one or more of the foregoing compounds of Structure (I) and a pharmaceutically acceptable carrier are also provided in various other embodiments.

In other embodiments, the present invention provides a method for treatment of cancer, the method comprising administering an effective amount of a pharmaceutical composition comprising any one or more of the compounds of structure (I) to a subject in need thereof.

Other provided methods include a method for regulating activity of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein, the method comprising reacting the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein with any one of the compounds of structure (I). In other embodiments, a method for inhibiting proliferation of a cell population, the method comprising contacting the cell population with any one of the compounds of structure (I) is also provided.

In other embodiments, the invention is directed to a method for treating a disorder mediated by a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation in a subject in need thereof, the method comprising:

determining if the subject has a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation; and

if the subject is determined to have the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation, then administering to the subject a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising any one or more compounds of structure (I).

In still more embodiments, the invention is directed to a method for preparing a labeled KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein, the method comprising reacting the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant with a compound of structure (I), to result in the labeled KRAS, HRAS or NRAS G12C protein.

These and other aspects of the invention will be apparent upon reference to the following detailed description.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

In the figures, identical reference numbers identify similar elements. The sizes and relative positions of elements in the figures are not necessarily drawn to scale and some of these elements are arbitrarily enlarged and positioned to improve figure legibility. Further, the particular shapes of the elements as drawn are not intended to convey any information regarding the actual shape of the particular elements, and have been solely selected for ease of recognition in the figures.

Fig. 1 illustrates the enzymatic activity of RAS.

Fig. 2 depicts a signal transduction pathway for RAS.

Fig. 3 shows some common oncogenes, their respective tumor type and cumulative mutation frequencies (all tumors).

DETAILED DESCRIPTION

In the following description, certain specific details are set forth in order to provide a thorough understanding of various embodiments of the invention.

However, one skilled in the art will understand that the invention may be practiced without these details.

Unless the context requires otherwise, throughout the present specification and claims, the word "comprise" and variations thereof, such as, "comprises" and "comprising" are to be construed in an open, inclusive sense, that is as "including, but not limited to".

Reference throughout this specification to "one embodiment" or "an embodiment" means that a particular feature, structure or characteristic described in connection with the embodiment is included in at least one embodiment of the present invention. Thus, the appearances of the phrases "in one embodiment" or "in an embodiment" in various places throughout this specification are not necessarily all referring to the same embodiment. Furthermore, the particular features, structures, or characteristics may be combined in any suitable manner in one or more embodiments.

Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as is commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs. As used in the specification and claims, the singular form "a", "an" and "the" include plural references unless the context clearly dictates otherwise.

"Amidinyl" refers to a radical of the form $(C{=}NR_a)NR_bR_c$, wherein R_a, R_b and R_c are each independently H or C_1-C_6 alkyl.

"Amino" refers to the $-NH_2$ radical.

"Aminylsulfone" refers to the $-S(O)_2NH_2$ radical.

"Carboxy"or "carboxyl" refers to the $-CO_2H$ radical.

"Cyano" refers to the -CN radical.

"Guanidinyl" refers to a radical of the form $-NR_d(C{=}NR_a)NR_bR_c$, wherein R_a, R_b, R_c and R_d are each independently H or C_1-C_6 alkyl.

"Hydroxy" or "hydroxyl" refers to the -OH radical.

"Imino" refers to the =NH substituent.

"Nitro" refers to the $-NO_2$ radical.

"Oxo" refers to the =O substituent.

"Thioxo" refers to the =S substituent.

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, which is saturated or unsaturated (*i.e.*, contains one or more double and/or triple bonds), having from one to twelve carbon atoms (C_1-C_{12} alkyl), preferably one to eight carbon atoms (C_1-C_8 alkyl) or one to six carbon atoms (C_1-C_6 alkyl), and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, *e.g.*, methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), 3-methylhexyl, 2-methylhexyl, ethenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, and the like. Alkyl includes alkenyls (one or more carbon-carbon double bonds) and alkynyls (one or more carbon-carbon triple bonds such as ethynyl and the like). "Amidinylalkyl" refers to an alkyl group cromprising at least one amidinyl substituent. "Guanidinylalkyl" refers to an alkyl group comprising at least one guanidinyl substituent. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkyl, amidinylalkyl and/or guanidinylalkyl group is optionally substituted.

"Alkylene" or "alkylene chain" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain linking the rest of the molecule to a radical group, consisting solely of carbon and hydrogen, which is saturated or unsaturated (*i.e.*, contains one or more double and/or triple bonds), and having from one to twelve carbon atoms, *e.g.*, methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, ethenylene, propenylene, *n*-butenylene, propynylene, *n*-butynylene, and the like. The alkylene chain is attached to the rest of the molecule through a single or double bond and to the radical group through a single or double bond. The points of attachment of the alkylene chain to the rest of the molecule and to the radical group can be through one carbon or any two carbons within the chain. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylene chain is optionally substituted.

"Alkylcycloalkyl" refers to a radical of the formula $-R_bR_d$ where R_b is cycloalkyl chain as defined herein and R_d is an alkyl radical as defined above. Unless stated otherwise specifically in the specification, a alkylcycloalkyl group is optionally substituted.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. "Amidinylalkyloxy"

refers to an alkoxy group cromprising at least one amidinyl substituent on the alkyl group. "Guanidinylalkyloxy" refers to an alkoxy group comprising at least one guanidinyl substituent on the alkyl group. "Alkylcarbonylaminylalkyloxy" refers to an alkoxy group cromprising at least one alkylcarbonylaminyl substituent on the alkyl group. "Heterocyclylalkyloxy" refers to an alkoxy group cromprising at least one heterocyclyl substituent on the alkyl group. "Heteroarylalkyloxy" refers to an alkoxy group cromprising at least one heteroaryl substituent on the alkyl group. "Aminylalkyloxy" refers to an alkoxy group cromprising at least one substituent of the form $-NR_aR_b$, where R_a and R_b are each independently H or C_1-C_6 alkyl, on the alkyl group. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkoxy, amidinylalkyloxy, guanidinylalkyloxy, alkylcarbonylaminyl, heterocyclylalkyloxy, heteroarlyalkyloxy and/or aminylalkyloxy group is optionally substituted.

"Alkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_bOR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms and Rb is an alkylene radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkoxyalkyl group is optionally substituted.

"Alkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(=O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkoxycarbonyl group is optionally substituted.

"Aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an aryl radical as defined herein. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aryloxy group is optionally substituted.

"Alkylaminyl" refers to a radical of the formula $-NHR_a$ or $-NR_aR_a$ where each R_a is, independently, an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. A "haloalkylaminyl" group is an alkylaminyl group comprising at least one halo substitutent on the alkyl group. A "hydroxylalkylaminyl" group is is an alkylaminyl group comprising at least one hydroxyl substitutent on the alkyl group. A "amidinylalkylaminyl" group is an alkylaminyl group comprising at least one amidinyl substitutent on the alkyl group. A "guanidinylalkylaminyl" group is an alkylaminyl

group comprising at least one guanidinyl substitutent on the alkyl group. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl, amidinylalkylaminyl and/or guanidinylalkylaminyl group is optionally substituted.

"Aminylalkyl" refers to an alkyl group comprising at least one aminyl substituent ($-NR_aR_b$ wherein R_a and R_b are each independently H or C_1-C_6 alkyl). The aminyl substituent can be on a tertiary, secondary or primary carbon. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aminylalkyl group is optionally substituted.

"Aminylalkylaminyl" refers to a radical of the formula $-NR_aR_b$ wherein R_a is H or C_1-C_6 alkyl and R_b is aminylalkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aminylalkylaminyl group is optionally substituted.

"Aminylalkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_aNH_2$ wherein R_a is alkylene. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aminylalkoxy group is optionally substituted.

"Alkylaminylalkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_aNR_bR_c$ wherein R_a is alkylene and R_b and R_c are each independently H or C_1-C_6 alkyl, provided one of R_b or R_c is C_1-C_6 alkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylaminylalkoxy group is optionally substituted.

"Alkylcarbonylaminyl" refers to a radical of the formula $-NH(C=O)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylcarbonylaminyl group is optionally substituted. An alkenylcarbonylaminyl is an alkylcarbonylaminyl containing at least one carbon-carbon double bond. An alkenylcarbonylaminyl group is optionally substituted.

"Alkylcarbonylaminylalkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_bNH(C=O)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms and R_b is alkyelene. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylcarbonylaminylalkoxy group is optionally substituted.

"Alkylaminylalkyl" refers to an alkyl group comprising at least one alkylaminyl substituent. The alkylaminyl substituent can be on a tertiary, secondary or

primary carbon. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylaminylalkyl group is optionally substituted.

"Aminylcarbonyl" refers to a radical of the formula –C(=O)R_aR_b where R_a and R_b are each independently H or alkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aminylcarbonyl group is optionally substituted.

"Alkylaminylcarbonyl" refers to a radical of the formula –C(=O)NR_aR_b, where R_a and R_b are each independently H or alkyl, provided at least one of R_a or R_b is alkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylaminylcarbonyl group is optionally substituted.

"Aminylcarbonylalkyl" refers to a radical of the formula –$R_cC(=O)NR_aR_b$, where R_a and R_b are each independently H or alkyl and R_c is alkylene. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aminylcarbonylalkyl group is optionally substituted.

"Aminylcarbonycycloalkylalkyl" refers to a radical of the formula -$R_cC(=O)NR_aR_b$, where R_a and R_b are each independently H or alkyl and R_c is cycloalkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aminylcarbonylcycloalkyl group is optionally substituted.

"Aryl" refers to a hydrocarbon ring system radical comprising hydrogen, 6 to 18 carbon atoms and at least one aromatic ring. For purposes of this invention, the aryl radical is a monocyclic, bicyclic, tricyclic or tetracyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems. Aryl radicals include, but are not limited to, aryl radicals derived from aceanthrylene, acenaphthylene, acephenanthrylene, anthracene, azulene, benzene, chrysene, fluoranthene, fluorene, *as*-indacene, *s*-indacene, indane, indene, naphthalene, phenalene, phenanthrene, pleiadene, pyrene, and triphenylene. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "aryl" or the prefix "ar-" (such as in "aralkyl") is meant to include aryl radicals that are optionally substituted.

"Aralkyl" refers to a radical of the formula -R_b-R_e where R_b is an alkylene chain as defined above and R_e is one or more aryl radicals as defined above, for example, benzyl, diphenylmethyl and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aralkyl group is optionally substituted.

"Arylalkyloxy" refers to a radical of the formula $-OR_b-R_c$ where R_b is an alkylene chain as defined above and R_c is one or more aryl radicals as defined above, for example, benzyl, diphenylmethyl and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an aryllkyloxy group is optionally substituted.

"Arylalkylaminyl" refers to a radical of the formula $N(R_a)R_b-R_c$ where R_a is H or C_1-C_6 alkyl. R_b is an alkylene chain as defined above and R_c is one or more aryl radicals as defined above, for example, benzyl, diphenylmethyl and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an arylalkylaminyl group is optionally substituted.

"Carboxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_b-R_c$ where R_b is an alkylene chain as defined above and R_c is a carboxy group as defined above. Unless stated otherwise specifically in the specification, carboxyalkyl group is optionally substituted.

"Cyanoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_b-R_c$ where R_b is an alkylene chain as defined above and R_c is a cyano group as defined above. Unless stated otherwise specifically in the specification, a cyanoalkyl group is optionally substituted.

"Cycloalkyl" or "carbocyclic ring" refers to a stable non-aromatic monocyclic or polycyclic hydrocarbon radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, which may include fused or bridged ring systems, having from three to fifteen carbon atoms, preferably having from three to ten carbon atoms, and which is saturated or unsaturated and attached to the rest of the molecule by a single bond. Monocyclic radicals include, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. Polycyclic radicals include, for example, adamantyl, norbornyl, decalinyl, 7,7-dimethyl-bicyclo[2.2.1]heptanyl, and the like. A "cycloalkenyl" is a cycloalkyl comprising one or more carbob-carbon double bonds within the ring. Unless otherwise stated specifically in the specification, a cycloalkyl (or cycloalkenyl) group is optionally substituted.

"Cyanocycloalkyl" refers to a radical of the formula $-R_b-R_c$ where R_b is cycloalkylene chain and R_c is a cyano group as defined above. Unless stated otherwise specifically in the specification, a cyanocycloalkyl group is optionally substituted.

"Cycloalkylaminylcarbonyl" refers to a radical of the formula –C(=O)NR_aR_b, where R_a and R_b are each independently H or cycloalkyl, provided at least one of R_a or R_b is cycloalkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, n cycloalkylaminylcarbonyl group is optionally substituted.

"Cycloalkylalkyl" refers to a radical of the formula -R_bR_d where R_b is an alkylene chain as defined above and R_d is a cycloalkyl radical as defined above. Unless stated otherwise specifically in the specification, a cycloalkylalkyl group is optionally substituted.

"Fused" refers to any ring structure described herein which is fused to an existing ring structure in the compounds of the invention. When the fused ring is a heterocyclyl ring or a heteroaryl ring, any carbon atom on the existing ring structure which becomes part of the fused heterocyclyl ring or the fused heteroaryl ring is replaced with a nitrogen atom.

"Halo" or "halogen" refers to bromo, chloro, fluoro or iodo.

"Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, *e.g.*, trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl, 1,2-dibromoethyl, and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, a haloalkyl group is optionally substituted.

"Haloalkoxy" refers to a radical of the formula -OR_a where R_a is a haloalkyl radical as defined herein containing one to twelve carbon atoms. Unless stated otherwise specifically in the specification, a haloalkoxy group is optionally substituted.

"Heterocyclyl" or "heterocyclic ring" refers to a stable 3- to 18-membered non-aromatic ring radical which consists of two to twelve carbon atoms and from one to six heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. Unless stated otherwise specifically in the specification, the heterocyclyl radical is a monocyclic, bicyclic, tricyclic or tetracyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heterocyclyl radical is optionally oxidized; the nitrogen atom is optionally quaternized; and the heterocyclyl radical is partially or fully saturated. Examples of such

heterocyclyl radicals include, but are not limited to, dioxolanyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, and 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, "Heterocyclyloxy" refers to a heterocyclyl group bound to the remainder of the molecule via an oxygen bond (-O-). "Heterocyclylaminyl" refers to a heterocyclyl group bound to the remainder of the molecule via a nitrogen bond (-NR_a-, where R_a is H or C_1-C_6 alkyl). Unless stated otherwise specifically in the specification, a heterocyclyl, heterocyclyloxy and/or heterocyclylaminyl group is optionally substituted.

"*N*-heterocyclyl" refers to a heterocyclyl radical as defined above containing at least one nitrogen and where the point of attachment of the heterocyclyl radical to the rest of the molecule is through a nitrogen atom in the heterocyclyl radical. Unless stated otherwise specifically in the specification, a *N*-heterocyclyl group is optionally substituted.

"Heterocyclylalkyl" refers to a radical of the formula -R_bR_e where R_b is an alkylene chain as defined above and R_e is a heterocyclyl radical as defined above, and if the heterocyclyl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the heterocyclyl is optionally attached to the alkyl radical at the nitrogen atom. Unless stated otherwise specifically in the specification, a heterocyclylalkyl group is optionally substituted.

"Heterocyclylalkyloxy" refers to a radical of the formula -OR_bR_e where R_b is an alkylene chain as defined above and R_e is a heterocyclyl radical as defined above, and if the heterocyclyl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the heterocyclyl is optionally attached to the alkyl radical at the nitrogen atom. Unless stated otherwise specifically in the specification, a heterocyclylalkyloxy group is optionally substituted.

"Heterocyclylalkylaminyl" refers to a radical of the formula $N(R_c)R_bR_e$ where R_b is an alkylene chain as defined above and R_e is a heterocyclyl radical as defined above, and if the heterocyclyl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the

heterocyclyl is optionally attached to the alkyl radical at the nitrogen atom, R_a is H or C_1-C_6 alkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, a heterocyclylalkyloxy group is optionally substituted.

"Heteroaryl" refers to a 5- to 14-membered ring system radical comprising hydrogen atoms, one to thirteen carbon atoms, one to six heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and at least one aromatic ring. For purposes of this invention, the heteroaryl radical may be a monocyclic, bicyclic, tricyclic or tetracyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heteroaryl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally quaternized. Examples include, but are not limited to, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[*b*][1,4]dioxepinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, isoquinolyl, indolizinyl, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, 1-phenyl-1*H*-pyrrolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, and thiophenyl (i.e. thienyl). "Heteroaryloxy" refers to a heteroaryl group bound to the remainder of the molecule via an oxygen bond (-O-). "Heteroarylaminyl" refers to a heteroaryl group bound to the remainder of the molecule via a nitrogen bond (-NR_a-, where R_a is H or C_1-C_6 alkyl).Unless stated otherwise specifically in the specification, a heteroaryl, heteroaryloxy and/or heteroarylaminyl group is optionally substituted.

"*N*-heteroaryl" refers to a heteroaryl radical as defined above containing at least one nitrogen and where the point of attachment of the heteroaryl radical to the

rest of the molecule is through a nitrogen atom in the heteroaryl radical. Unless stated otherwise specifically in the specification, an *N*-heteroaryl group is optionally substituted.

"Heteroarylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_bR_f$ where R_b is an alkylene chain as defined above and R_f is a heteroaryl radical as defined above. Unless stated otherwise specifically in the specification, a heteroarylalkyl group is optionally substituted.

"Heteroarylalkyloxy" refers to a radical of the formula $-OR_bR_f$ where R_b is an alkylene chain as defined above and R_f is a heteroaryl radical as defined above, and if the heteroaryl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the heterocyclyl is optionally attached to the alkyl radical at the nitrogen atom. Unless stated otherwise specifically in the specification, a heteroarylalkyloxy group is optionally substituted.

"Heteroarylalkylaminyl" refers to a radical of the formula $-NR_eR_bR_f$ where R_b is an alkylene chain as defined above and R_f is a heteroaryl radical as defined above, and if the heteroaryl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the heterocyclyl is optionally attached to the alkyl radical at the nitrogen atom, and R_e is H or C_1-C_6 alkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, a heteroarylalkyloxy group is optionally substituted. "Hydroxylalkyl" refers to an alkyl group comprising at least one hydroxyl substituent. The –OH substituent may be on a primary, secondary or tertiary carbon. Unless stated otherwise specifically in the specification, a hydroxylalkyl group is optionally substituted. "Hydroxylalkylaminyl" is an alkylaminyl groups comprising at least one –OH substituent, which is on a primary, secondary or tertiary carbon. Unless stated otherwise specifically in the specification, a hydroxylalkylaminyl group is optionally substituted.

"Thioalkyl" refers to a radical of the formula $-SR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. Unless stated otherwise specifically in the specification, a thioalkyl group is optionally substituted.

The term "substituted" used herein means any of the above groups (e.g., alkyl, alkylene, alkylcycloalkyl, alkoxy, amidinylalkyloxy, guanidinylalkyloxy, alkylcarbonylaminylalkyloxy, heterocyclylalkyloxy, heteroarylalkyloxy, aminylalkyloxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl,

amidinylalkylaminyl, guanidinylalkylaminyl, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylalkoxy, alkylaminylalkoxy aryloxy, alkylaminyl, alkylcarbonylaminyl, alkylaminylalkyl, aminylcarbonyl, alkylaminylcarbonyl, alkylcarbonylaminylalkoxy, aminylcarbonylalkyl, aminylcarbonycycloalkylalkyl, thioalkyl, aryl, aralkyl, arylalkyloxy, arylalkylaminyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, cycloalkyl, cycloalkyloxy, cycloalkylaminyl, cyanocycloalkyl, cycloalkylaminylcarbonyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylaminyl, *N*-heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkyloxy, heterocyclylalkylaminyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkyloxy, heteroarylalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl and/or hydroxylalkyl) wherein at least one hydrogen atom is replaced by a bond to a non-hydrogen atoms such as, but not limited to: a halogen atom such as F, Cl, Br, and I; an oxygen atom in groups such as hydroxyl groups, alkoxy groups, and ester groups; a sulfur atom in groups such as thiol groups, thioalkyl groups, sulfone groups, sulfonyl groups, and sulfoxide groups; a nitrogen atom in groups such as amines, amides, alkylamines, dialkylamines, arylamines, alkylarylamines, diarylamines, N-oxides, imides, and enamines; a silicon atom in groups such as trialkylsilyl groups, dialkylarylsilyl groups, alkyldiarylsilyl groups, and triarylsilyl groups; and other heteroatoms in various other groups. "Substituted" also means any of the above groups in which one or more hydrogen atoms are replaced by a higher-order bond (e.g., a double- or triple-bond) to a heteroatom such as oxygen in oxo, carbonyl, carboxyl, and ester groups; and nitrogen in groups such as imines, oximes, hydrazones, and nitriles. For example, "substituted" includes any of the above groups in which one or more hydrogen atoms are replaced with $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, and $-SO_2NR_gR_h$. "Substituted also means any of the above groups in which one or more hydrogen atoms are replaced with $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. In the foregoing, R_g and R_h are the same or different and independently hydrogen, alkyl, alkoxy, alkylaminyl, thioalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, *N*-heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl and/or heteroarylalkyl. "Substituted" further means any of the above groups in which one or

more hydrogen atoms are replaced by a bond to an aminyl, cyano, hydroxyl, imino, nitro, oxo, thioxo, halo, alkyl, alkoxy, alkylaminyl, thioalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, *N*-heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl and/or heteroarylalkyl group. In addition, each of the foregoing substituents may also be optionally substituted with one or more of the above substituents.

"Electrophile" or "electrophilic moiety" is any moiety capable of reacting with a nucleophile (e.g., a moiety having a lone pair of electrons, a negative charge, a partial negative charge and/or an excess of electrons, for example a SH group). Electrophiles typically are electron poor or comprise atoms which are electron poor. In certain embodiments an electrophile contains a positive charge or partial positive charge, has a resonance structure which contains a positive charge or partial positive charge or is a moiety in which delocalization or polarization of electrons results in one or more atom which contains a positive charge or partial positive charge. In some embodiments, the electrophiles comprise conjugated double bonds, for example an α,β-unsaturated carbonyl or α,β-unsaturated thiocarbonyl compound.

The term "effective amount" or "therapeutically effective amount" refers to that amount of a compound described herein that is sufficient to effect the intended application including but not limited to disease treatment, as defined below. The therapeutically effective amount may vary depending upon the intended treatment application (in vivo), or the subject and disease condition being treated, e.g., the weight and age of the subject, the severity of the disease condition, the manner of administration and the like, which can readily be determined by one of ordinary skill in the art. The term also applies to a dose that will induce a particular response in target cells, e.g. reduction of platelet adhesion and/or cell migration. The specific dose will vary depending on the particular compounds chosen, the dosing regimen to be followed, whether it is administered in combination with other compounds, timing of administration, the tissue to which it is administered, and the physical delivery system in which it is carried.

As used herein, "treatment" or "treating" refer to an approach for obtaining beneficial or desired results with respect to a disease, disorder or medical

condition including but not limited to a therapeutic benefit and/or a prophylactic benefit. By therapeutic benefit is meant eradication or amelioration of the underlying disorder being treated. Also, a therapeutic benefit is achieved with the eradication or amelioration of one or more of the physiological symptoms associated with the underlying disorder such that an improvement is observed in the subject, notwithstanding that the subject may still be afflicted with the underlying disorder. In certain embodiments, for prophylactic benefit, the compositions are administered to a subject at risk of developing a particular disease, or to a subject reporting one or more of the physiological symptoms of a disease, even though a diagnosis of this disease may not have been made.

A "therapeutic effect," as that term is used herein, encompasses a therapeutic benefit and/or a prophylactic benefit as described above. A prophylactic effect includes delaying or eliminating the appearance of a disease or condition, delaying or eliminating the onset of symptoms of a disease or condition, slowing, halting, or reversing the progression of a disease or condition, or any combination thereof.

The term "co-administration," "administered in combination with," and their grammatical equivalents, as used herein, encompass administration of two or more agents to an animal, including humans, so that both agents and/or their metabolites are present in the subject at the same time. Co-administration includes simultaneous administration in separate compositions, administration at different times in separate compositions, or administration in a composition in which both agents are present.

"Pharmaceutically acceptable salt" includes both acid and base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, and which are formed with inorganic acids such as, but are not limited to, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as, but not limited to, acetic acid, 2,2-dichloroacetic acid, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 4-acetamidobenzoic acid, camphoric acid,

camphor-10-sulfonic acid, capric acid, caproic acid, caprylic acid, carbonic acid, cinnamic acid, citric acid, cyclamic acid, dodecylsulfuric acid, ethane-1,2-disulfonic acid, ethanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, formic acid, fumaric acid, galactaric acid, gentisic acid, glucoheptonic acid, gluconic acid, glucuronic acid, glutamic acid, glutaric acid, 2-oxo-glutaric acid, glycerophosphoric acid, glycolic acid, hippuric acid, isobutyric acid, lactic acid, lactobionic acid, lauric acid, maleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, mucic acid, naphthalene-1,5-disulfonic acid, naphthalene-2-sulfonic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, nicotinic acid, oleic acid, orotic acid, oxalic acid, palmitic acid, pamoic acid, propionic acid, pyroglutamic acid, pyruvic acid, salicylic acid, 4-aminosalicylic acid, sebacic acid, stearic acid, succinic acid, tartaric acid, thiocyanic acid, *p*-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, undecylenic acid, and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. These salts are prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as ammonia, isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, diethanolamine, ethanolamine, deanol, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, benethamine, benzathine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, triethanolamine, tromethamine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

The terms "antagonist" and "inhibitor" are used interchangeably, and they refer to a compound having the ability to inhibit a biological function of a target protein, whether by inhibiting the activity or expression of the protein, such as KRAS, HRAS or NRAS G12C. Accordingly, the terms "antagonist" and "inhibitors" are defined in the context of the biological role of the target protein. While preferred antagonists herein specifically interact with (e.g. bind to) the target, compounds that inhibit a biological activity of the target protein by interacting with other members of the signal transduction pathway of which the target protein is a member are also specifically included within this definition. A preferred biological activity inhibited by an antagonist is associated with the development, growth, or spread of a tumor.

The term "agonist" as used herein refers to a compound having the ability to initiate or enhance a biological function of a target protein, whether by inhibiting the activity or expression of the target protein. Accordingly, the term "agonist" is defined in the context of the biological role of the target polypeptide. While preferred agonists herein specifically interact with (e.g. bind to) the target, compounds that initiate or enhance a biological activity of the target polypeptide by interacting with other members of the signal transduction pathway of which the target polypeptide is a member are also specifically included within this definition.

As used herein, "agent" or "biologically active agent" refers to a biological, pharmaceutical, or chemical compound or other moiety. Non-limiting examples include a simple or complex organic or inorganic molecule, a peptide, a protein, an oligonucleotide, an antibody, an antibody derivative, antibody fragment, a vitamin derivative, a carbohydrate, a toxin, or a chemotherapeutic compound. Various compounds can be synthesized, for example, small molecules and oligomers (e.g., oligopeptides and oligonucleotides), and synthetic organic compounds based on various core structures. In addition, various natural sources can provide compounds for screening, such as plant or animal extracts, and the like.

"Signal transduction" is a process during which stimulatory or inhibitory signals are transmitted into and within a cell to elicit an intracellular response. A modulator of a signal transduction pathway refers to a compound which modulates the activity of one or more cellular proteins mapped to the same specific signal transduction

pathway. A modulator may augment (agonist) or suppress (antagonist) the activity of a signaling molecule.

An "anti-cancer agent", "anti-tumor agent" or "chemotherapeutic agent" refers to any agent useful in the treatment of a neoplastic condition. One class of anti-cancer agents comprises chemotherapeutic agents. "Chemotherapy" means the administration of one or more chemotherapeutic drugs and/or other agents to a cancer patient by various methods, including intravenous, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutaneous, transdermal, buccal, or inhalation or in the form of a suppository.

The term "cell proliferation" refers to a phenomenon by which the cell number has changed as a result of division. This term also encompasses cell growth by which the cell morphology has changed (e.g., increased in size) consistent with a proliferative signal.

The term "selective inhibition" or "selectively inhibit" refers to a biologically active agent refers to the agent's ability to preferentially reduce the target signaling activity as compared to off-target signaling activity, via direct or indirect interaction with the target.

"Subject" refers to an animal, such as a mammal, for example a human. The methods described herein can be useful in both human therapeutics and veterinary applications. In some embodiments, the subject is a mammal, and in some embodiments, the subject is human.

"Mammal" includes humans and both domestic animals such as laboratory animals and household pets (e.g., cats, dogs, swine, cattle, sheep, goats, horses, rabbits), and non-domestic animals such as wildlife and the like.

"Radiation therapy" means exposing a subject, using routine methods and compositions known to the practitioner, to radiation emitters such as alpha-particle emitting radionuclides (e.g., actinium and thorium radionuclides), low linear energy transfer (LET) radiation emitters (i.e. beta emitters), conversion electron emitters (e.g. strontium-89 and samarium-153-EDTMP, or high-energy radiation, including without limitation x-rays, gamma rays, and neutrons.

An "anti-cancer agent", "anti-tumor agent" or "chemotherapeutic agent" refers to any agent useful in the treatment of a neoplastic condition. One class of anti-cancer agents comprises chemotherapeutic agents. "Chemotherapy" means the administration of one or more chemotherapeutic drugs and/or other agents to a cancer patient by various methods, including intravenous, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutaneous, transdermal, buccal, or inhalation or in the form of a suppository.

"Prodrug" is meant to indicate a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound described herein (e.g., compound of structure (I)). Thus, the term "prodrug" refers to a precursor of a biologically active compound that is pharmaceutically acceptable. In some aspects, a prodrug is inactive when administered to a subject, but is converted in vivo to an active compound, for example, by hydrolysis. The prodrug compound often offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism (see, e.g., Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). A discussion of prodrugs is provided in Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated in full by reference herein. The term "prodrug" is also meant to include any covalently bonded carriers, which release the active compound in vivo when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of an active compound, as described herein, are typically prepared by modifying functional groups present in the active compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or in vivo, to the parent active compound. Prodrugs include compounds wherein a hydroxy, amino or mercapto group is bonded to any group that, when the prodrug of the active compound is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxy, free amino or free mercapto group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of a hydroxy functional group, or acetamide, formamide and benzamide derivatives of an amine functional group in the active compound and the like.

The term "in vivo" refers to an event that takes place in a subject's body.

The invention disclosed herein is also meant to encompass all pharmaceutically acceptable compounds of structure (I) being isotopically-labelled by having one or more atoms replaced by an atom having a different atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into the disclosed compounds include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, chlorine, and iodine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, and ^{125}I, respectively. These radiolabelled compounds could be useful to help determine or measure the effectiveness of the compounds, by characterizing, for example, the site or mode of action, or binding affinity to pharmacologically important site of action. Certain isotopically-labelled compounds of structure (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence are preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy. Isotopically-labeled compounds of structure (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the Preparations and Examples as set out below using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

The invention disclosed herein is also meant to encompass the *in vivo* metabolic products of the disclosed compounds. Such products may result from, for example, the oxidation, reduction, hydrolysis, amidation, esterification, and the like of the administered compound, primarily due to enzymatic processes. Accordingly, the invention includes compounds produced by a process comprising administering a

compound of this invention to a mammal for a period of time sufficient to yield a metabolic product thereof. Such products are typically identified by administering a radiolabelled compound of the invention in a detectable dose to an animal, such as rat, mouse, guinea pig, monkey, or to human, allowing sufficient time for metabolism to occur, and isolating its conversion products from the urine, blood or other biological samples.

"Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

Often crystallizations produce a solvate of the compound of the invention. As used herein, the term "solvate" refers to an aggregate that comprises one or more molecules of a compound of the invention with one or more molecules of solvent. In some embodiments, the solvent ise water, in which case the solvate is a hydrate. Alternatively, in other embodiments, the solvent is an organic solvent. Thus, the compounds of the present invention may exist as a hydrate, including a monohydrate, dihydrate, hemihydrate, sesquihydrate, trihydrate, tetrahydrate and the like, as well as the corresponding solvated forms. In some aspects, the compound of the invention is a true solvate, while in other cases, the compound of the invention merely retains adventitious water or is a mixture of water plus some adventitious solvent.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

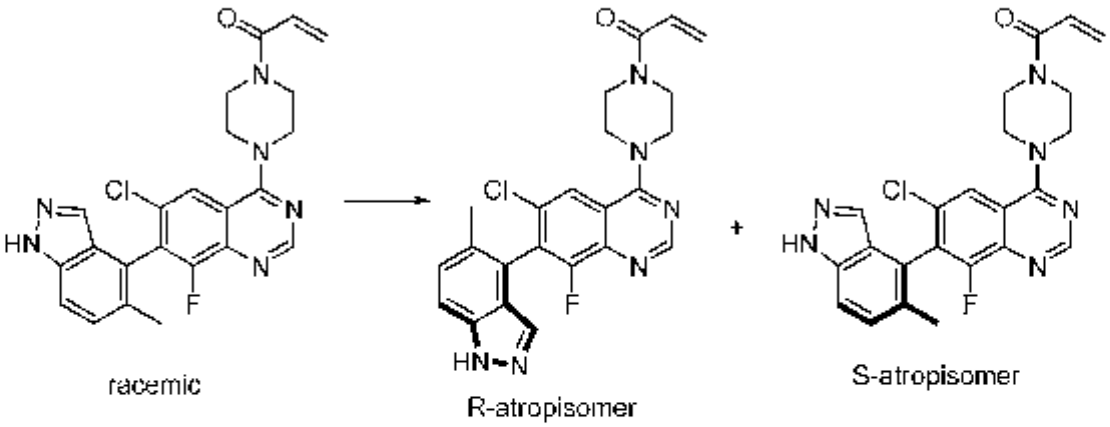
A "pharmaceutical composition" refers to a formulation of a compound of the invention and a medium generally accepted in the art for the delivery of the biologically active compound to mammals, *e.g.*, humans. Such a medium includes all pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients therefor.

"Pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient" includes without limitation any adjuvant, carrier, excipient, glidant, sweetening agent, diluent,

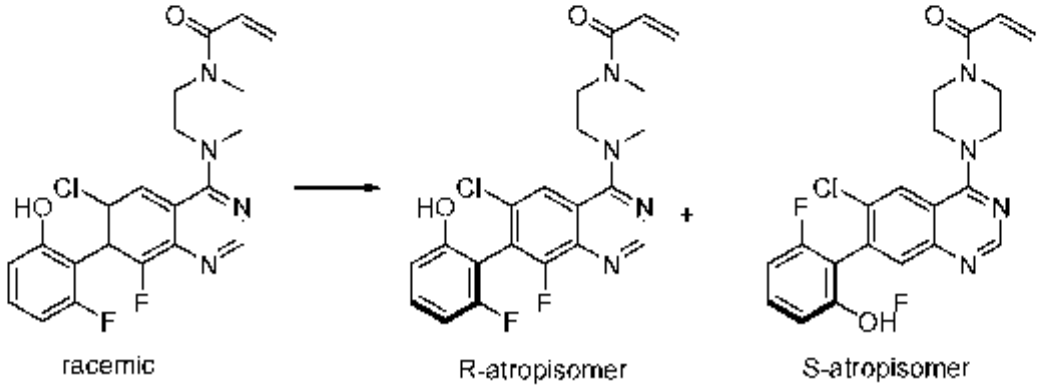
preservative, dye/colorant, flavor enhancer, surfactant, wetting agent, dispersing agent, suspending agent, stabilizer, isotonic agent, solvent, or emulsifier which has been approved by the United States Food and Drug Administration as being acceptable for use in humans or domestic animals.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that are defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)- or, as (D)- or (L)- for amino acids. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active ( ) and (-), (*R*)- and (*S*)-, or (D)- and (L)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques, for example, chromatography and fractional crystallization. Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC). When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centres of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both E and Z geometric isomers. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included.

The present invention includes all manner of rotamers and conformationally restricted states of a compound of the invention. Atropisomers, which are stereoisomers arising because of hindered rotation about a single bond, where energy differences due to steric strain or other contributors create a barrier to rotation that is high enough to allow for isolation of individual conformers, are also included. As an example, certain compounds of the invention may exist as mixtures of atropisomers or purified or enriched for the presence of one atropisomer. Non-limiting examples of compounds which exist as atropisomers include the following compounds:



and



A "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures, which are not interchangeable. The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and includes "enantiomers", which refers to two stereoisomers whose molecules are nonsuperimposeable mirror images of one another.

A "tautomer" refers to a proton shift from one atom of a molecule to another atom of the same molecule. The present invention includes tautomers of any said compounds.

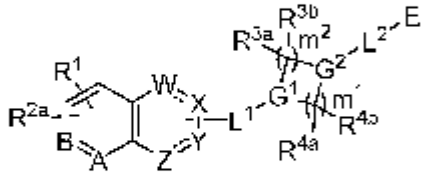
The chemical naming protocol and structure diagrams used herein are a modified form of the I.U.P.A.C. nomenclature system, using the ACD/Name Version 9.07 software program and/or ChemDraw Ultra Version 11.0.1 software naming program (CambridgeSoft). For complex chemical names employed herein, a substituent group is typically named before the group to which it attaches. For example, cyclopropylethyl comprises an ethyl backbone with a cyclopropyl substituent. Except as described below, all bonds are identified in the chemical structure diagrams

herein, except for all bonds on some carbon atoms, which are assumed to be bonded to sufficient hydrogen atoms to complete the valency.

Compounds

In an aspect, the invention provides compounds which are capable of selectively binding to and/or modulating a G12C mutant KRAS, HRAS or NRAS protein. The compounds may modulate the G12C mutant KRAS, HRAS or NRAS protein by reaction with an amino acid. While not wishing to be bound by theory, the present applicants believe that, in some embodiments, the compounds of the invention selectively react with the G12C mutant KRAS, HRAS or NRAS proteins by forming a covalent bond with the cysteine at the 12 position of a G12C mutant KRAS, HRAS or NRAS protein. By binding to the Cystine 12, the compounds of the invention may lock the switch II of the G12C mutant KRAS, HRAS or NRAS into an inactive stage. This inactive stage may be distinct from those observed for GTP and GDP bound KRAS, HRAS or NRAS. Some compounds of the invention may also be able to perturb the switch I conformation. Some compounds of the invention may favor the binding of the bound KRAS, HRAS or NRAS to GDP rather than GTP and therefore sequester the KRAS, HRAS or NRAS into an inactive KRAS, HRAS or NRAS GDP state. Because effector binding to KRAS, HRAS or NRAS is highly sensitive to the conformation of switch I and II, the irreversible binding of these compounds may disrupt KRAS, HRAS or NRAS downstream signaling.

As noted above, in one embodiment of the present invention, compounds having activity as modulators of a G12C mutant KRAS, HRAS or NRAS protein are provided, the compounds have the following structure (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, prodrug or stereoisomer thereof, wherein:

A is CR^1, CR^{2b}, NR^7 or S;

B is a bond, CR^1 or CR^{2c}

G^1 and G^2 are each independently N or CH;

W, X and Y are each independently N, NR^5 or CR^6;

Z is a bond, N or CR^6, or Z is NH when Y is C=O;

L^1 is a bond or NR^7;

L^2 is a bond or alkylene;

R^1 is H, cyano, halo, CF_3, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkylaminyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_2-C_6alkenyl or C_2-C_8cycloalkenyl, heterocyclyl, heteroaryl, aryloxy, heteroaryloxy or aryl;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2C} are each independently H, halo, hydroxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, heteroaryl or aryl;

R^{3a} and R^{3b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{3a} and R^{3b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{3c} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{3b} joins with R^{6b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^{4a} and R^{4b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{4a} and R^{4b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{4c} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4b} joins with R^{2b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^5 is, at each occurrence, independently H, C_1-C_6 alkyl or a bond to L^1;

R^6 is, at each occurrence, independently H, oxo, cyano, cyanoalkyl, amino, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcarbonyl, aminylsulfonyl, $-CO_2NR^aR^b$, wherein R^a and R^b, are each independently H or C1-C6 alkyl or R^a and R^b join to form a carbocyclic or heterocyclic ring, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkyaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl,

guanidinylalkoxy, guanidinylalkylaminyl, C_1-C_6 alkoxy, aminylalkoxy, alkylcarbonylaminylalkoxy, C_1-C_6 alkyl, heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylalkyloxy, heterocyclylaminyl, heterocyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl, arylalkyloxy or a bond to L^1;

R^7 is H or C_1-C_6 alkyl;

m^1 and m^2 are each independently 1, 2 or 3;

==== indicates a single or double bond such that all valences are satisfied; and

E is an electrophilic moiety capable of forming a covalent bond with the cysteine residue at position 12 of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein,

wherein at least one of W, X, Y or Z is CR^6 where R^6 is a bond to L^1, and

provided that when R^1, R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are all independently selected from H and halo, then X and Z are both N and at least one of R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} or R^{4b} is not H, and provided that at least one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is not H when R^1 is pyridyl.

In some other embodiments of compound (I):

A is CR^1, CR^{2b}, NR^7 or S;

B is a bond, CR^1 or CR^{2a}

G^1 and G^2 are each independently N or CH;

W, X and Y are each independently N, NR^7 or CR^6;

Z is a bond, N or CR^{6a} or Z is NH when Y is C=O;

L^1 is a bond or NR^7;

L^2 is a bond or alkylene;

R^1 is heterocyclyl, heteroaryl or aryl;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are each independently H, halo, hydroxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_8 cycloalkyl, heteroaryl or aryl;

R^{3a} and R^{3b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{3a} and R^{3b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{3c} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly,

aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4b} joins with R^{4a} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^{4a} and R^{4b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{4a} and R^{4b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{4c} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4b} joins with R^{3b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^5 is, at each occurrence, independently H, C_1-C_6 alkyl or a bond to L^1;

R^6 is, at each occurrence, independently H, oxo, cyano, cyanoalkyl, amino, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcarbonyl, aminylsulfonyl, $-CO_2NR^aR^b$, wherein R^a and R^b, are each independently H or C1-C6 alkyl or R^a and R^b join to form a carbocyclic or heterocyclic ring, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkyaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy, guanidinylalkylaminyl, C_1-C_6 alkoxy, aminylalkoxy, alkylaminylalkoxy alkylcarbonylaminylalkoxy, C_1-C_6 alkyl, heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylalkyloxy, heterocyclylaminyl, heterocyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl, arylalkyloxy or a bond to L^1;

R^{6a} is H, alkyl or a bond to L^1;

R^7 is H or C_1-C_6 alkyl

m^1 and m^2 are each independently 1, 2 or 3;

==== indicates a single or double bond such that all valences are satisfied; and

E is an electrophilic moiety capable of forming a covalent bond with the cysteine residue at position 12 of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein,

wherein at least one of W, X, Y or Z is CR^6 where R^6 is a bond to L^1 or at least one of W, X or Y is NR^5,wherein R^5 is a bond to L^1, and

provided that least one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is not H when R^1 is pyridyl.

In some of the foregoing embodiments, R^1 is aryl. In other embodiments, R^1 is heterocyclyl. In still other embodiments, R^1 is heteroaryl, provided that least one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is not H when R^1 is pyridyl. In some other embodiments, C_1-C_6 haloalkyl is CF_3.

In some embodiments of the compound of structure (I), the bond between W and X is a double bond. In other embodiments, the bond between Y and Z is a double bond. In more embodiments, the bond between A and B is a double bond. In still more embodiments, the bonds between W and X, Y and Z and A and B are each double bonds.

In some other embodiments, Z is a bond, N or CR^6. In some embodiments, Z is a bond, N or CR^{6a}, wherein R^{6a} is H, alkyl or a bond to L^1. In other embodiments Z is NH when Y is C=O

In some more embodiments of the foregoing compound of structure (I):

A is CR^1, CR^{2b}, NR^7 or S;

B is a bond, CR^1 or CR^{2c}

G^1 and G^2 are each independently N or CH;

W, X and Y are each independently N, NR^5 or CR^6;

Z is a bond, N or CR^6;

L^1 is a bond or NR^7;

L^2 is a bond or alkylene;

R^1 is H, cyano, halo, heterocyclyl, heteroaryl, aryloxy or aryl;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are each independently H, halo, hydroxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl C_3-C_8 cycloalkyl or aryl;

R^{3a} and R^{3b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{3a} and R^{3b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{3c} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{3b} joins with R^{4b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^{4a} and R^{4b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{4a} and R^{4b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{4c} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4b} joins with R^{2b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^5 and R^7 are each independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^6 is, at each occurrence, independently H, oxo, cyano, cyanoalkyl, amino, aminylcarbonyl, alkylaminyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl or a bond to L^1;

m^1 and m^2 are each independently 1, 2 or 3;

==== indicates a single or double bond such that all valences are satisfied; and

E is an electrophilic moiety capable of forming a covalent bond with the cysteine residue at position 12 of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein,

wherein at least one of W, X, Y or Z is CR^6 where R^6 is a bond to L^1, and

provided that when R^1, R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are all independently selected from H and halo, then X and Z are both N and at least one of R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} or R^{4b} is not H, and provided that at least one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is not H when R^1 is pyridyl.

In some other embodiments of the foregoing compound of structure (I):

A is CR^{2b}, NR^7 or S;

B is a bond or CR^{2c}

G^1 and G^2 are each independently N or CH;

W, X and Y are each independently N, NR^5 or CR^6;

Z is a bond, N or CR^6;

L^1 is a bond or NR^7;

L^2 is a bond or alkylene;

R^1 is cyano, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkylaminyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_6alkenyl or C_3-C_8 cycloalkenyl, heterocyclyl or aryl;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are each independently H, halo, C_1-C_6alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl;

R^{3a} and R^{3b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl; or R^{3a} and R^{3b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{3a} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl, and R^{3b} joins with R^{4b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^{4a} and R^{4b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl; or R^{4a} and R^{4b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{4a} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4b} joins with R^{5b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^5 and R^7 are each independently H or C_1-C_6alkyl;

R^6 is, at each occurrence, independently H, cyano, amino, alkylaminyl, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6alkyl or a bond to L^1;

m^1 and m^2 are each independently 1, 2 or 3;

==== indicates a single or double bond such that all valences are satisfied; and

E is an electrophilic moiety capable of forming a covalent bond with the cysteine residue at position 12 of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein,

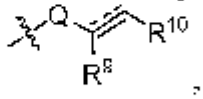
wherein at least one of W, X or Y is CR^6 where R^6 is a bond to L^1.

In still other embodiments of the foregoing compound of structure (I), R^1 is H, cyano, halo, heterocyclyl, heteroaryl, aryloxy or aryl.

The structure of E is not particularly limited provided it is capable of forming a covalent bond with a nucleophile, such as the cysteine residue at position 12 of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein. Accordingly, moieties which are capable of reaction with (*e.g.*, by covalent bond formation) a nucleophile are preferred. In certain embodiments, E is capable of reacting in a conjugate addition manner (*e.g.*, 1,4-conjugate addition) with an appropriately reactive nucleophile. In some embodiments, E comprises conjugated pi bonds such that delocalization of electrons results in at least one atom (*e.g.*, a carbon atom) having a positive charge, partial

positive charge or a polarized bond. In other embodiments, E comprises one or more bonds wherein the electronegativity of the two atoms forming the bonds is sufficiently different such that a partial positive charge (*e.g.*, by polarization of the bond) resides on one of the atoms, for example on a carbon atom. E moieties comprising carbon-halogen bonds, carbon-oxygen bonds or carbon bonds to various leaving groups known in the art are examples of such E moieties.

In certain embodiments of the foregoing, E has the following structure:



wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ or $-NR^{8}S(=O)_2-$;

R^8 is H, C_1-C_6alkyl or hydroxylalkyl;

$R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl; and

when ≡ is a double bond then R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C_1-C_6alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

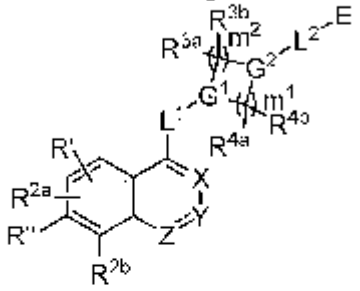
when ≡ is a triple bond; then R^9 is absent and R^{10} is H, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl.

In certain embodiments when ≡ is a double bond then R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring.

In some of the foregoing embodiments, Q is $-C(=O)-$, $-NR^{8}C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ or $-NR^{8}S(=O)_2-$.

In some other of the foregoing embodiments, Q is $-C(=NR^{8'})-$, wherein $R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl. For example, in some embodiments $R^{8'}$ is H. In other embodiments, $R^{8'}$ is CN. In other embodiments, $R^{8'}$ is OH.

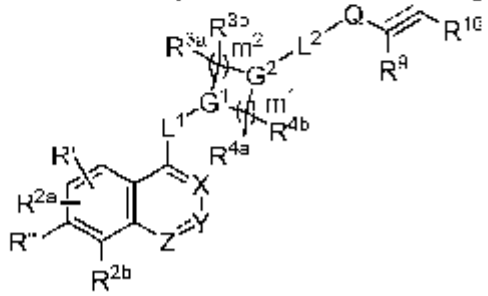
In some embodiments, the compound has the following structure (I'):



(I'),

wherein R' is R^1 and R'' is R^{2c} or R' is H and R'' is R^1.

In other embodiments, the compound has the following structure (I'a):



(I'a)

wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is $C(=O)$-, $-C(=NR^{8'})$-, $NR^8C(=O)$-, $S(=O)_2$- or $NR^8S(=O)_2$-;

R^8 is H, C_1-C_6alkyl or hydroxylalkyl;

$R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl;

when ≡ is a double bond then R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C_1-C_6alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

when ≡ is a triple bond then R^9 is absent and R^{10} is H, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl; and

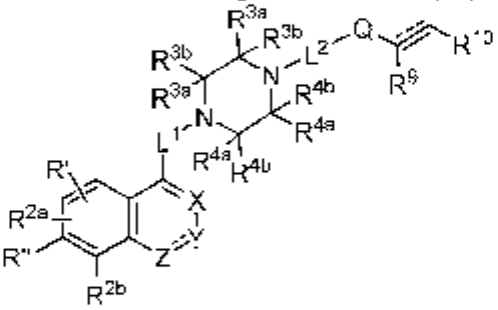
R' is R^1 and R'' is R^{2c} or R' is H and R'' is R^1.

In some of the foregoing embodiments of compound (I'a), Q is $C(=O)$-, $-NR^8C(=O)$-, $-S(=O)_2$- or $-NR^8S(=O)_2$-.

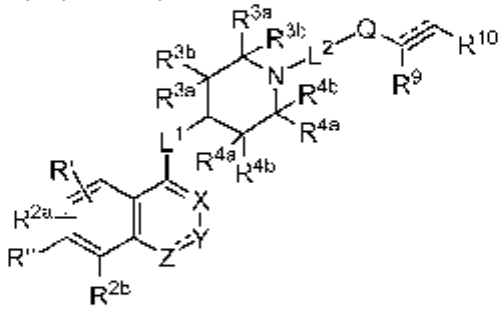
In some other of the foregoing embodiments of compound (I'a), Q is $-C(=NR^{8'})$-, wherein $R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl. For example, in some

embodiments $R^{8'}$ is H. In other embodiments, $R^{8'}$ is –CN. In other embodiments, $R^{8'}$ is OH.

In still more embodiments of the foregoing compounds, the compound has one of the following structures (I'b), (I'c), (I'd) or (I'e):

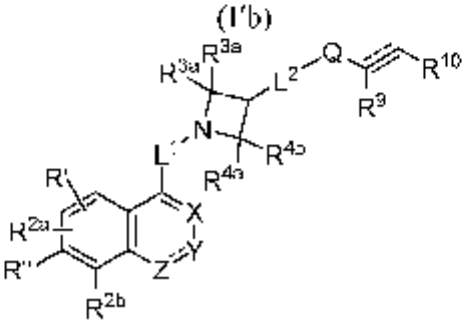


(I'b)

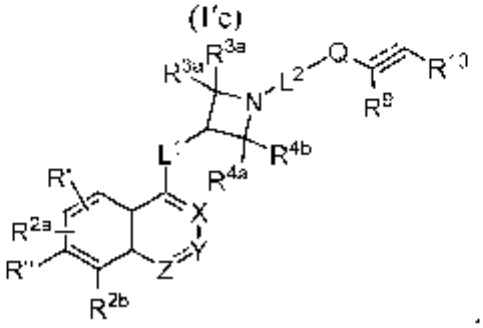


(I'c)

or

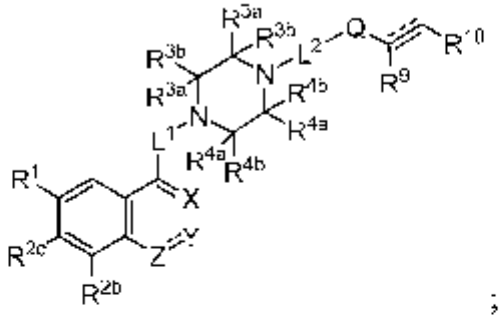


(I'd)

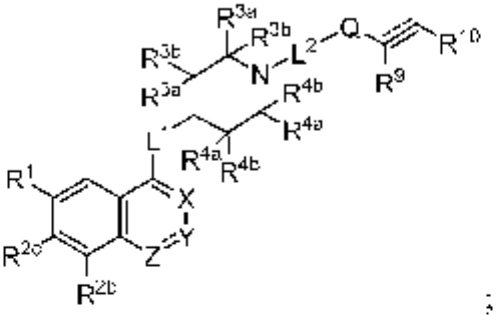


(I'e)

In still more embodiments, the compound has one of the following structures (I'f), (I'g), (I'h) or (I'i):

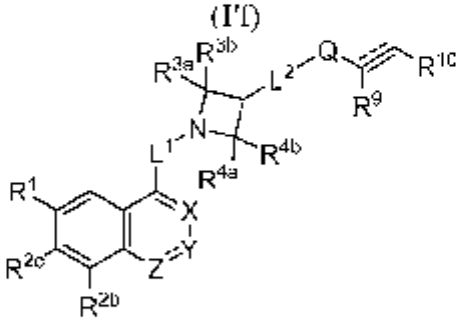


(I'f)

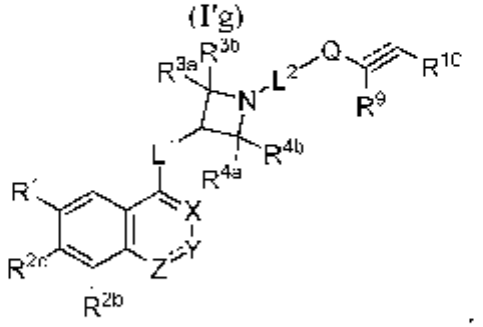


(I'g)

or



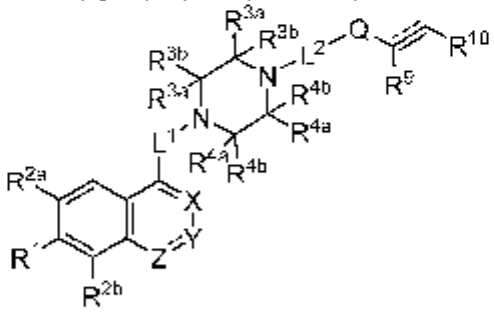
(I'h)



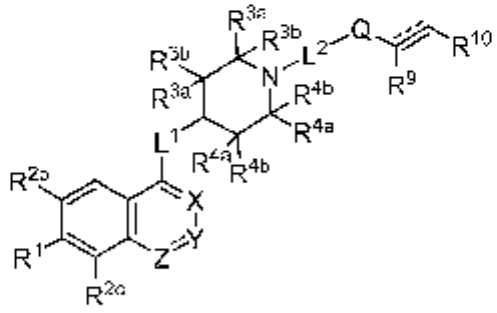
(I'i)

In some embodiments of the compounds of structures (I'f), (I'g), (I'h) or (I'i), R^1 is aryl and R^{2c} and R^{2h} are independently selected from H and halo, for example in some further embodiments R^1 is aryl and R^{2c} and R^{2h} are independently selected from halo.

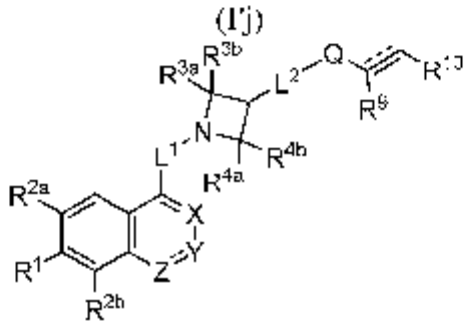
In different embodiments, the compound has one of the following structures (I'j), (I'k), (I'l) or (I'm):



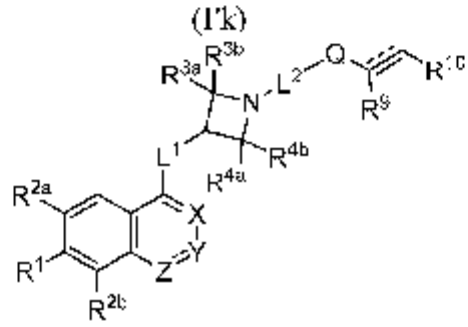
(I'j);



(I'k);



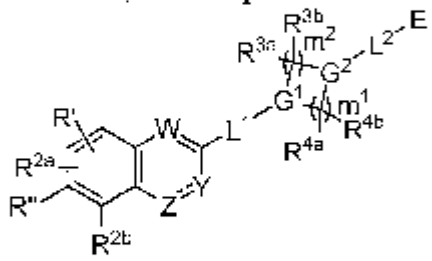
(I'l) or



(I'm).

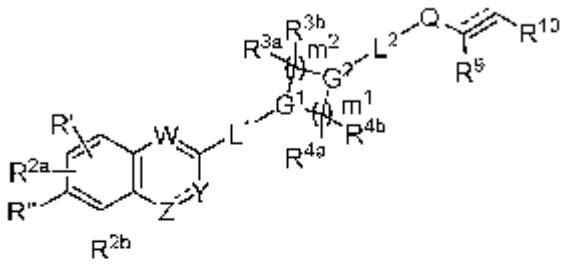
In some embodiments of the compounds of structures (I'j), (I'k), (I'l) or (I'm), R^1 is aryl and R^{2a} and R^{2b} are independently selected from H and halo, for example in some further embodiments R^1 is aryl and R^{2c} and R^{2b} are independently selected from halo.

In other embodiments, the compound has the following structure (I''):



(I''),

wherein R' is R^1 and R'' is R^{2c} or R' is H and R'' is R^1. For example, in some embodiments the compound has the following structure (I''a):



(I''a)

wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is –C(=O)-, -C(=NR$^{8'}$)-, –NR^{8}C(=O)-, –S(=O)$_2$- or – NR^{8}S(=O)$_2$-;

R^{8} is H, C$_1$-C$_6$alkyl or hydroxylalkyl;

R$^{8'}$ is H, -OH, -CN or C$_1$-C$_6$alkyl;

when ≡ is a double bond then R^{9} and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C$_1$-C$_6$alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^{9} and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

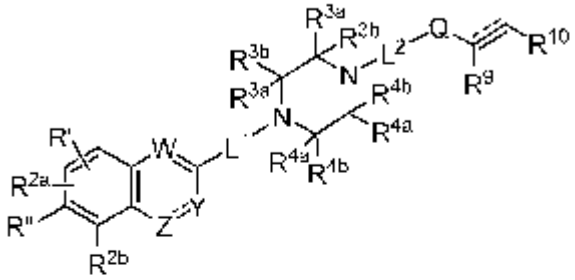
when ≡ is a triple bond then R^{9} is absent and R^{10} is H, C$_1$-C$_6$alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl; and

R' is R^{1} and R'' is R^{2c} or R' is H and R'' is R^{1}.

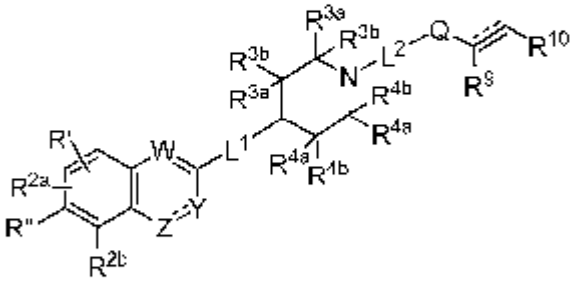
In some of the foregoing embodiments of compound (I''a), Q is Q is –C(=O)-,–NR^{8}C(=O)-, –S(=O)$_2$- or – NR^{8}S(=O)$_2$-.

In some other of the foregoing embodiments of compound (I''a), Q is -C(=NR$^{8'}$)-, wherein R$^{8'}$ is H, -OH, -CN or C$_1$-C$_6$alkyl. For example, in some embodiments R$^{8'}$ is H. In other embodiments, R$^{8'}$ is –CN. In other embodiments, R$^{8'}$ is OH.

In other embodiments, the compound has one of the following structures (I''b), (I''c), (I''d) or (I''e):

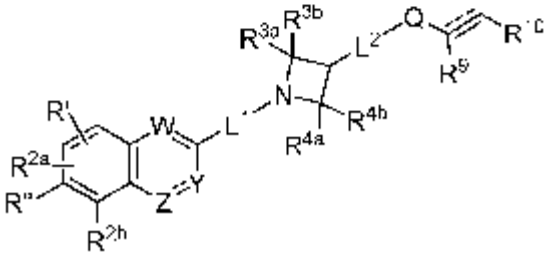


;

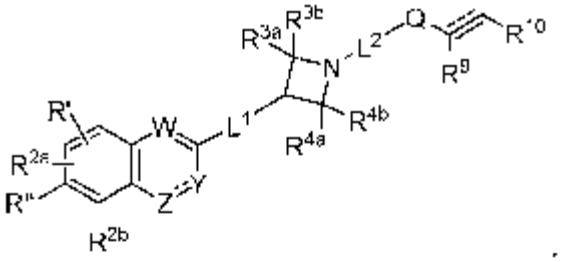


;

(I"b) (I"c)



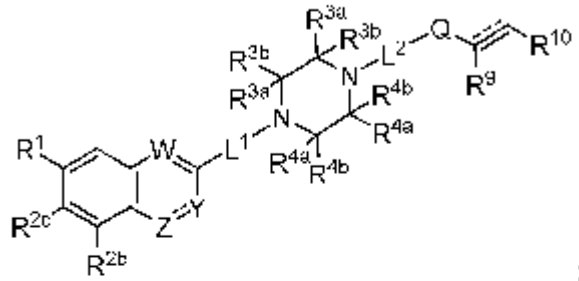
or



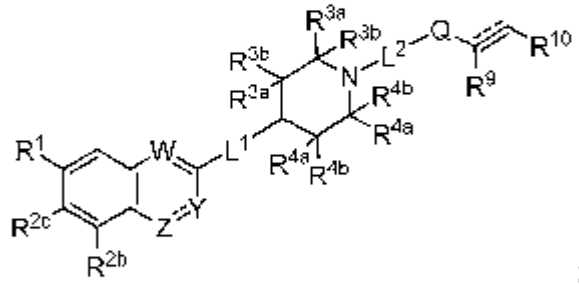
.

(I"d) (I"e)

In other embodiments, the compound has one of the following structures (I"f), (I"g), (I"h) or (I"i):

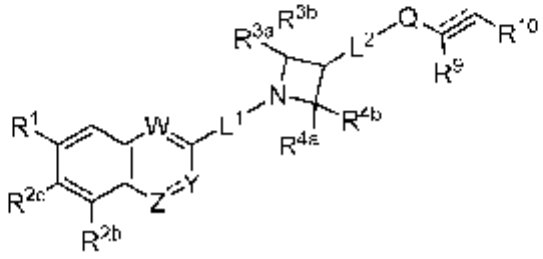


;

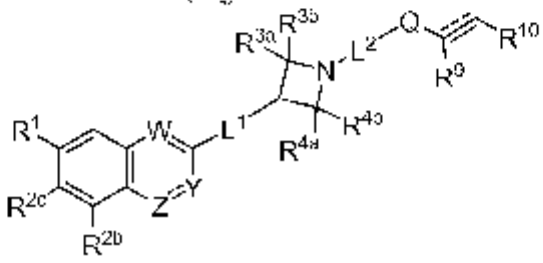


;

(I''f) (I''g)



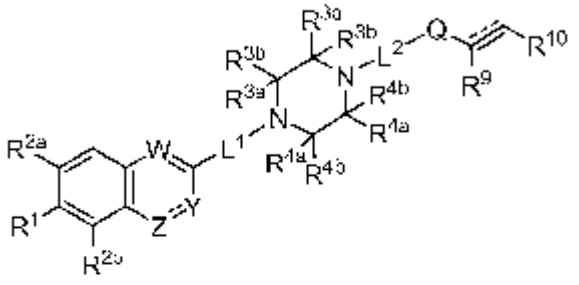
or



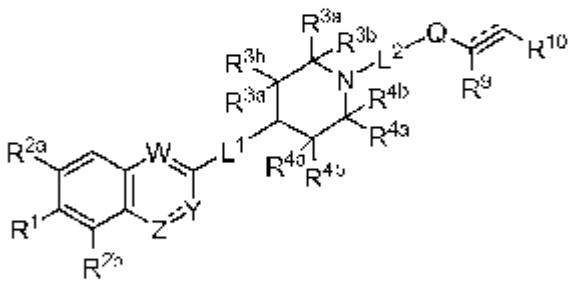
.

(I''h) (I''i)

In some different embodiments, the compound has one of the following structures (I''j), (I''k), (I''l) or (I''m):

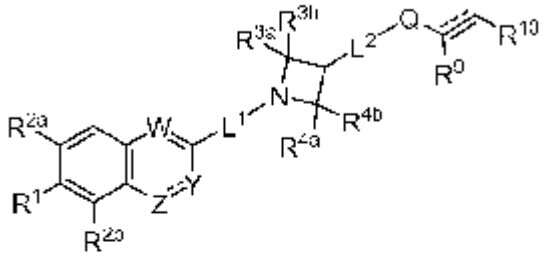


;

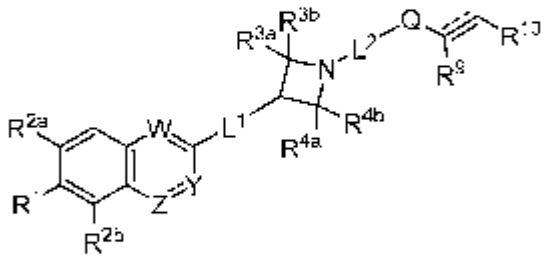


;

(I''j) (I''k)

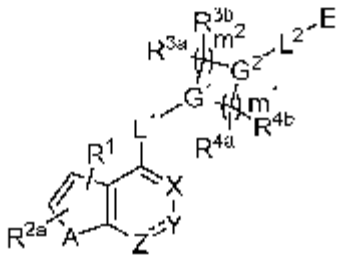


or



(I''l) (I''m)

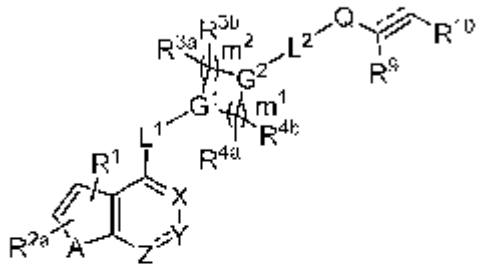
In other various embodiments, the compound has the following structure (I''):



(I'')

wherein A is NH or S.

For example, in some embodiments, the compound has the following structure (I''a):



(I''a)

wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is C(=O)-, -C(=NR$^{8'}$)-, NR^{8}C(=O)-, S(=O)$_2$- or NR^{8}S(=O)$_2$-;

R^{8} is H, C$_1$-C$_6$alkyl or hydroxylalkyl;

$R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl; and

when ≡ is a double bond then R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C_1-C_6alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

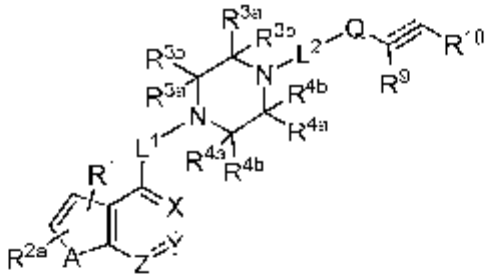
when ≡ is a triple bond then R^9 is absent and R^{10} is H, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl; and

A is NH or S.

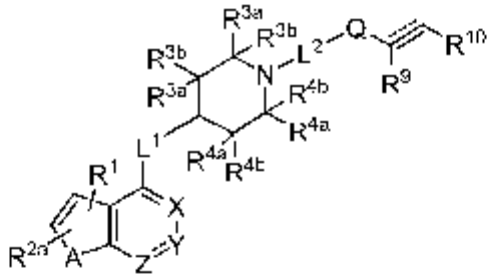
In some of the foregoing embodiments of compound (I'''a), Q is Q is C(=O)-, $NR^8C(=O)$-, $S(=O)_2$- or $NR^8S(=O)_2$-.

In some other of the foregoing embodiments of compound (I'''a), Q is -C(=$NR^{8'}$)-, wherein $R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl. For example, in some embodiments $R^{8'}$ is H. In other embodiments, $R^{8'}$ is –CN. In other embodiments, $R^{8'}$ is –OH.

In other embodiments, the compound has one of the following structures (I'''b), (I'''c), (I'''d) or (I'''e):

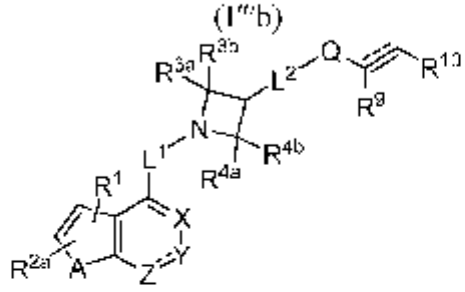


;

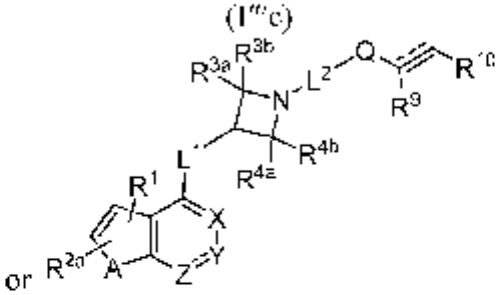


;

(I'''b)



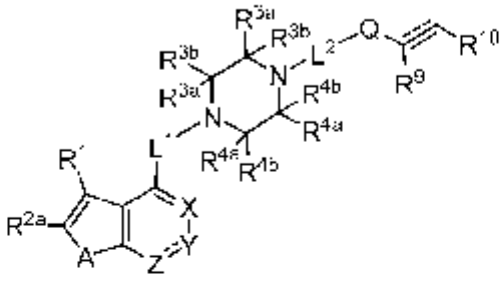
(I'''c)



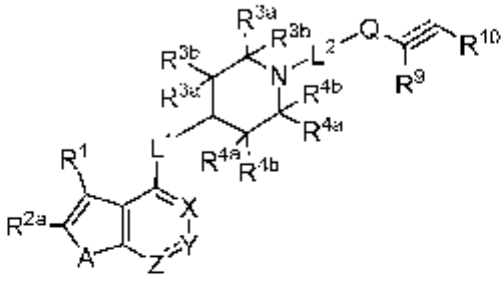
or .

(I'''d) (I'''e)

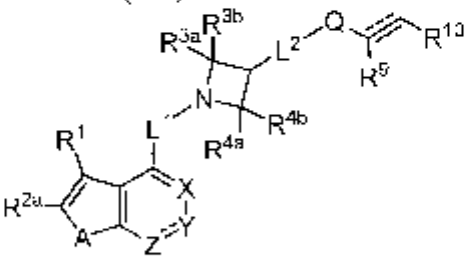
In still more embodiments, the compound has one of the following structures (I'''f), (I'''g), (I'''h) or (I'''i):



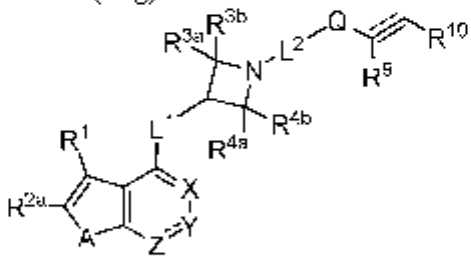
(I‴f) ;



(I‴g) ;



(I‴h) or

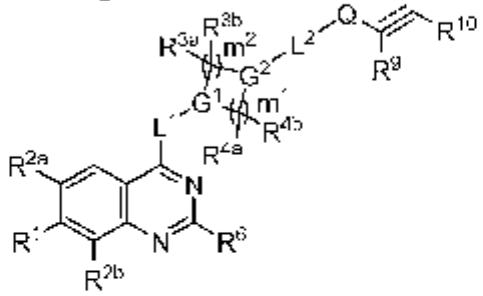


(I‴i) .

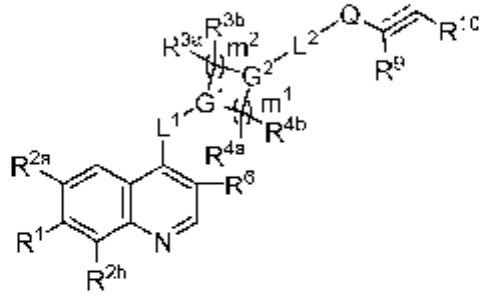
In certain embodiments of any of the foregoing, at least one of G^1 or G^2 is N. In other embodiments, at least one of W, X or Y is N or NR^5. In other embodiments, at least one of W, X or Y is N and at least one of W, X or Y is CR^6. For example, in some embodiments two of W, X and Y are N and one of W, X and Y is CR^6.

In some embodiments, at least one of W, X or Y is N or NR^5, wherein R^5 is a bond to L^1. In some other embodiments, at least one of W, X or Y is N or CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1.

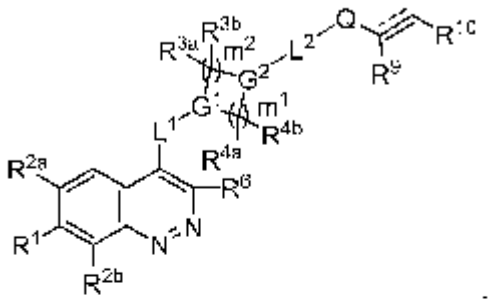
For example, in some different embodiments, the compound has one of the following structures:



(I'n) ;



(I'o) or



(I'p)

wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is –C(=O)-, -C(=NR$^{8'}$)-, –NR^{8}C(=O)-, –S(=O)$_2$- or – NR^{8}S(=O)$_2$-;

R^{8} is H, C$_1$-C$_6$alkyl or hydroxylalkyl;

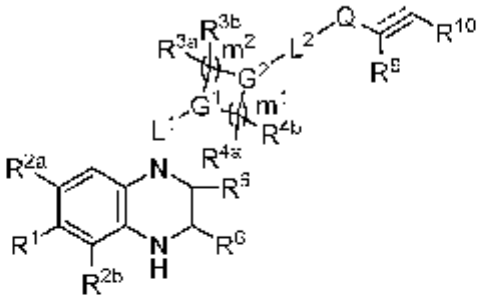
R$^{8'}$ is H, -OH, -CN or C$_1$-C$_6$alkyl;

when ≡ is a double bond then R^{9} and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C$_1$-C$_6$alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^{9} and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; and

when ≡ is a triple bond then R^{9} is absent and R^{10} is H, C$_1$-C$_6$alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl.

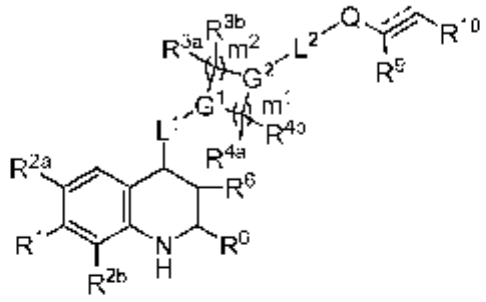
In some embodiments of the compounds of structures (I'n), (I'o) or (I'p), R^{1} is aryl or heteroaryl and R^{2a} and R^{2b} are independently selected from H and halo, for example in some further embodiments R^{1} is aryl or heteroaryl and R^{2a} and R^{2b} are independently selected from halo, such as chloro and fluoro. In some embodiments, R^{1} is aryl or heteroaryl, R^{2a} is chloro and R^{2b} is fluoro. In other embodiments R^{1} is aryl or heteroaryl, one of R^{2a} or R^{2b} is halo, such such as chloro or fluoro, and the other one of R^{2a} or R^{2b} is H. In other embodiments of the foregoing, R^{6} is H, cyano, cyanoalkyl, amino, or C$_1$-C$_6$ alkyl.

In other different embodiments, the bond between W and X Y and Z are both single bonds. For example, in some embodiments the compound has one of the following structures (I'''''a) or (I'''''b):



(I''''a)

or



(I''''b)

wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is –C(=O)-, -C(=NR$^{8'}$)-, –NR^{8}C(=O)-, –S(=O)$_2$- or – NR^{8}S(=O)$_2$-;

R^8 is H, C$_1$-C$_6$alkyl or hydroxylalkyl;

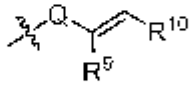
R$^{8'}$ is H, -OH, -CN or C$_1$-C$_6$alkyl;

when ≡ is a double bond then R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C$_1$-C$_6$alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; and

when ≡ is a triple bond then R^9 is absent and R^{10} is H, C$_1$-C$_6$alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl.

In some embodiments of the compounds of structures (I''''a) or (I''''b), R^1 is aryl or heteroaryl and R^{2a} and R^{2b} are independently selected from H and halo, for example in some further embodiments R^1 is aryl or heteroaryl and R^{2a} and R^{2b} are independently selected from halo, such as chloro and fluoro. In some embodiments, R^1 is aryl or heteroaryl, R^{2a} is chloro and R^{2b} is fluoro. In other embodiments R^1 is aryl or heteroaryl, one of R^{2a} or R^{2b} is halo, such such as chloro or fluoro, and the other one of R^{2a} or R^{2b} is H. In other embodiments of the foregoing, R^6 is H, cyano, cyanoalkyl, amino, or C$_1$-C$_6$ alkyl.

In yet more of any of the foregoing embodiments, E has the following structure:



wherein:

Q is –C(=O)-, -C(=NR$^{8'}$)-, –NR^{8}C(=O)-, –S(=O)$_2$- or – NR^{8}S(=O)$_2$-;

R^8 is H, C$_1$-C$_6$alkyl or hydroxylalkyl;

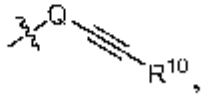
$R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl; and

R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring.

In some of the foregoing embodiments, Q is Q is $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ or $-NR^8S(=O)_2-$.

In some other of the foregoing embodiments, Q is $-C(=NR^{8'})-$, wherein $R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_8alkyl. For example, in some embodiments $R^{8'}$ is H. In other embodiments, $R^{8'}$ is CN. In other embodiments, $R^{8'}$ is OH.

In still other of any of the foregoing embodiments, E has the following structure:



wherein:

Q is $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ or $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 is H, C_1-C_5alkyl or hydroxylalkyl; and

R^{10} is H, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl.

In some embodiments of any of the compounds described herein, C_1-C_6 haloalkyl is CF_3 (e.g., when one or more of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is C_1-C_6 haloalkyl).

In some embodiments m^1 is 1. In other embodiments m^1 is 2. In still more embodiments, m^1 is 3. In different embodiments, m^2 is 1. In some other embodiments, m^2 is 2. In yet still more embodiments, m^2 is 3.

In some other particular embodiments of any of the foregoing compounds, m^1 is 1, and m^2 is1. In other embodiments, m^1 is 1 and, m^2 is 2. In still other embodiments m^1 is 2, and m^2 is 2. In more embodiments, m^1 is 1, and m^2 is 3.

In any of the foregoing embodiments, G^1 and G^2 are each independently selected from N and CH. In some embodiments, at least one of G^1 or G^2 is N. In some embodiments, each of G^1 and G^2 are N. In some embodiments, each of G^1 and G^2 are N and m^1 and m^2 are each 2. In some other embodiments, at least one of G^1 or G^2 is CH. In other embodiments, each of G^1 and G^2 are CH.

Without wishing to be bound by theory, Applicants believe correct selection of the R^1 substituent may play a part in the compounds' inhibitory activity (e.g., against KRAS, HRAS or NRAS G12C). In some embodiments, R^1 is aryl or heterocyclyl (e.g., heteroaryl or aliphatic heterocyclyl), each of which is optionally substituted with one or more substituents. In some embodiments, R^1 is capable of reversible interaction with KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein. In some embodiments R^1 has high affinity towards KRAS, HRAS or NRAS and is highly specific towards G12C KRAS, HRAS or NRAS. In some embodiments R^1 is capable of hydrophobic interaction with KRAS, HRAS or NRAS G12C. In some embodiments R^1 is able to form hydrogen bonds with various residues of G12C KRAS, HRAS or NRAS protein.

In other of the foregoing embodiments, R^1 is heterocyclyl, heteroaryl or aryl.

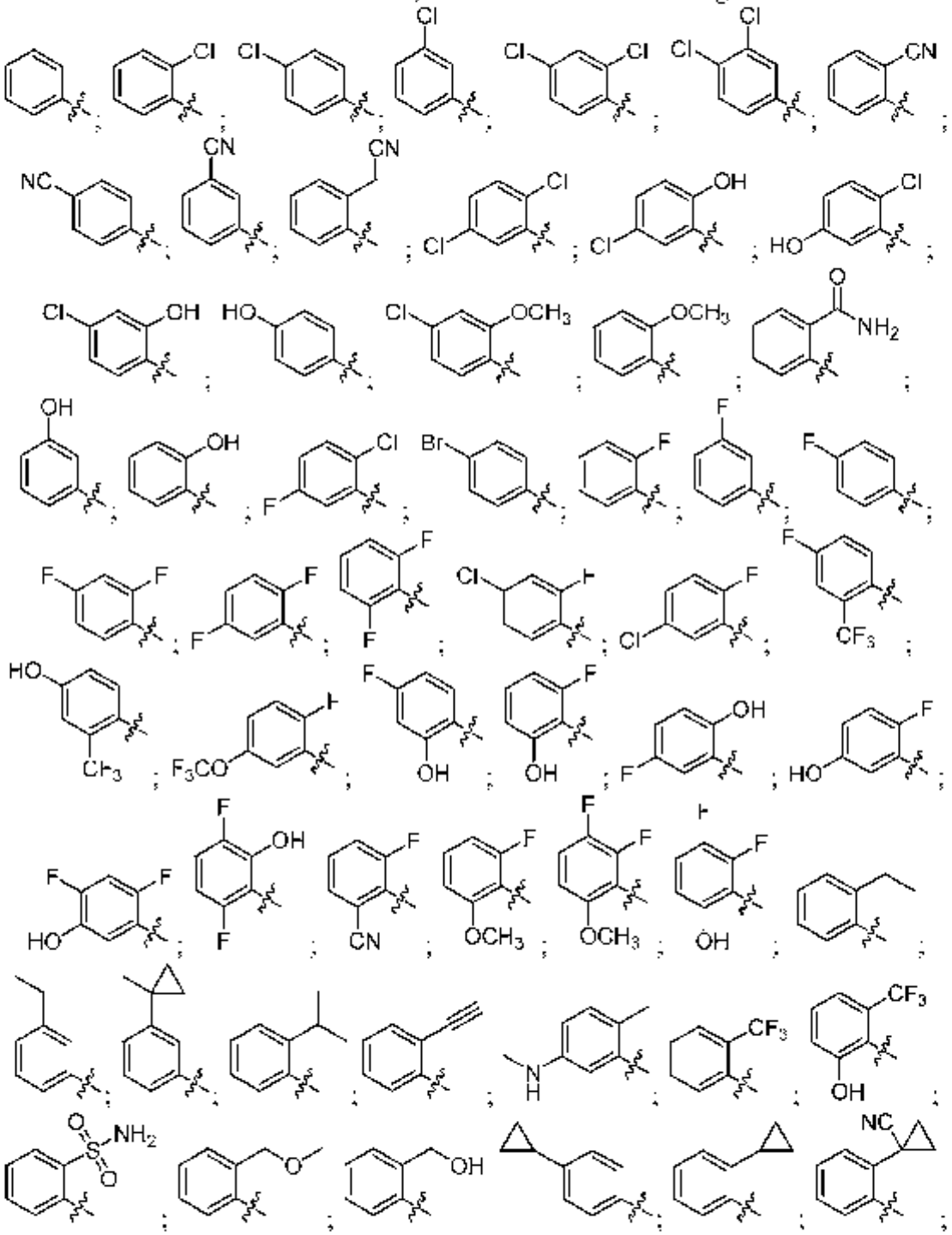
In certain embodiments of any of the foregoing, R^1 is aryl. For example, in some embodiments R^1 is phenyl. In other embodiments, R^1 is napthyl. In some of these embodiments, R^1 is unsubstituted aryl, such as unsubstituted phenyl or unsubsituted napthyl. In other embodiments, R^1 is substituted with one or more substituents. In some of these embodiments, the substituents are selected from halo, cyano, hydroxyl, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy and C_3-C_8cycloalkyl. In other more specific embodiments, the substituents are selected from fluoro, chloro, bromo, hydroxyl, methoxy and cyclopropyl.

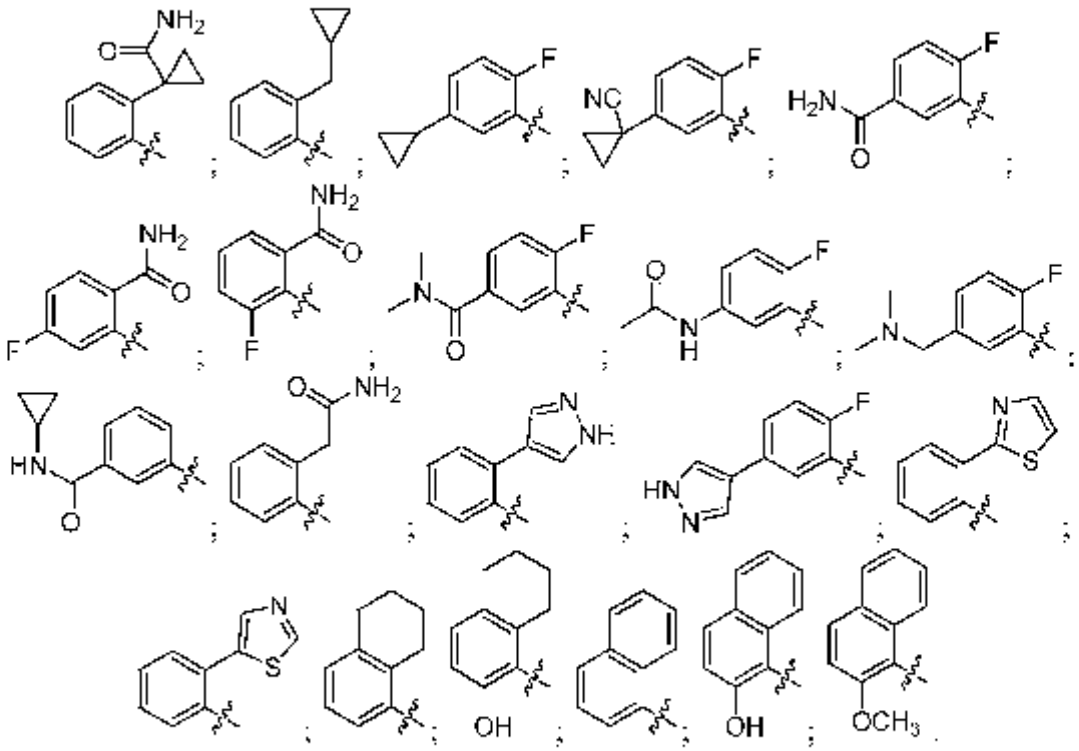
In other embodiments, the R^1 substituents are selected from halo, cyano, cyanoC_1-C_6alkyl, cyanoC_3-C_8cycloalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkylcycloalky, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6haloalkoxy, C_1-C_6alkylaminyl, C_1-C_6alkylcarbonylaminyl, C_1-C_6hydroxylalkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6alkoxyalkyl, aminylsulfone, aminylcarbonyl, aminylcarbonylC_1-C_6alkyl, aminylcarbonylC_3-C_8cycloalkyl, C_1-C_6alkylaminylcarbonyl, C_3-C_8cycloalkylaminylcarbonyl, C_3-C_8cycloalkylalkyl and C_3-C_8cycloalkyl, C_3-C_8fusedcycloalkyl and heteroaryl.

In still other embodiments, the R^1 substituents are selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxyl, hydroxylmethyl, methoxy, methoxymethyl, ethyl, isopropyl, trifluoromethyl, aminylcarbonyl and cyclopropyl.

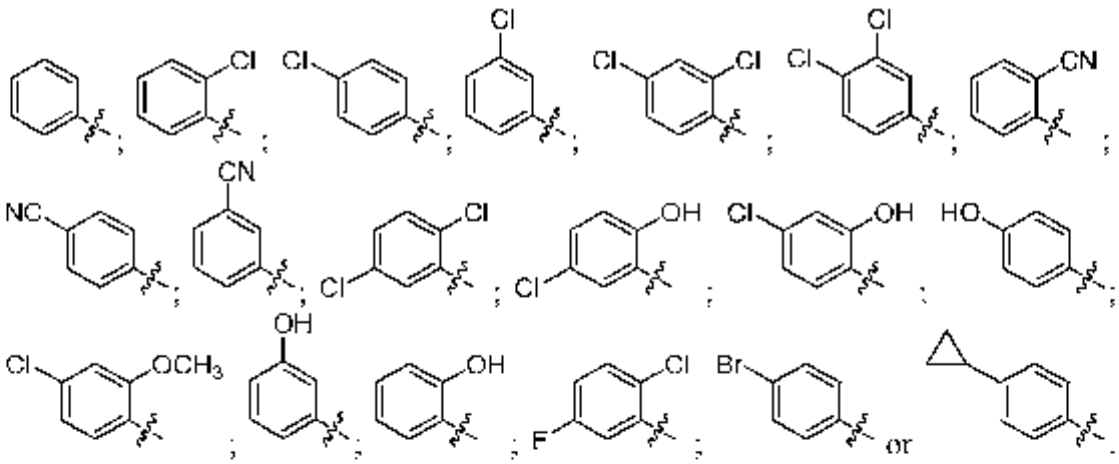
In still more embodiments, the R^1 substituents are selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxyl, hydroxylmethyl, methoxy, methoxymethyl, methyl, ethyl, isopropyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, aminylcarbonyl and cyclopropyl.

In certain embodiments, R^1 has one of the following structures:

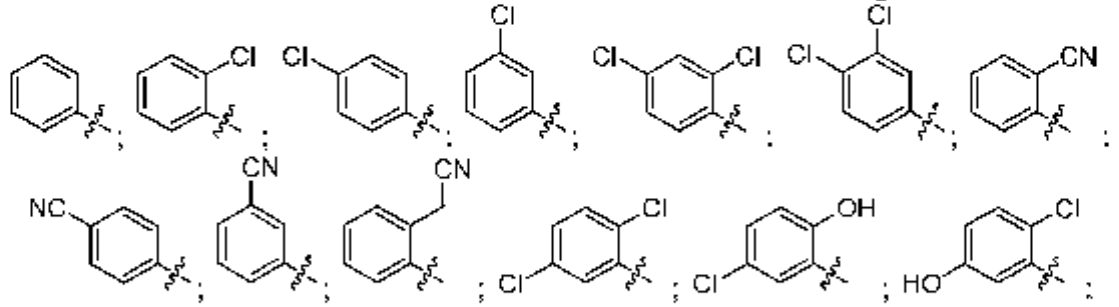


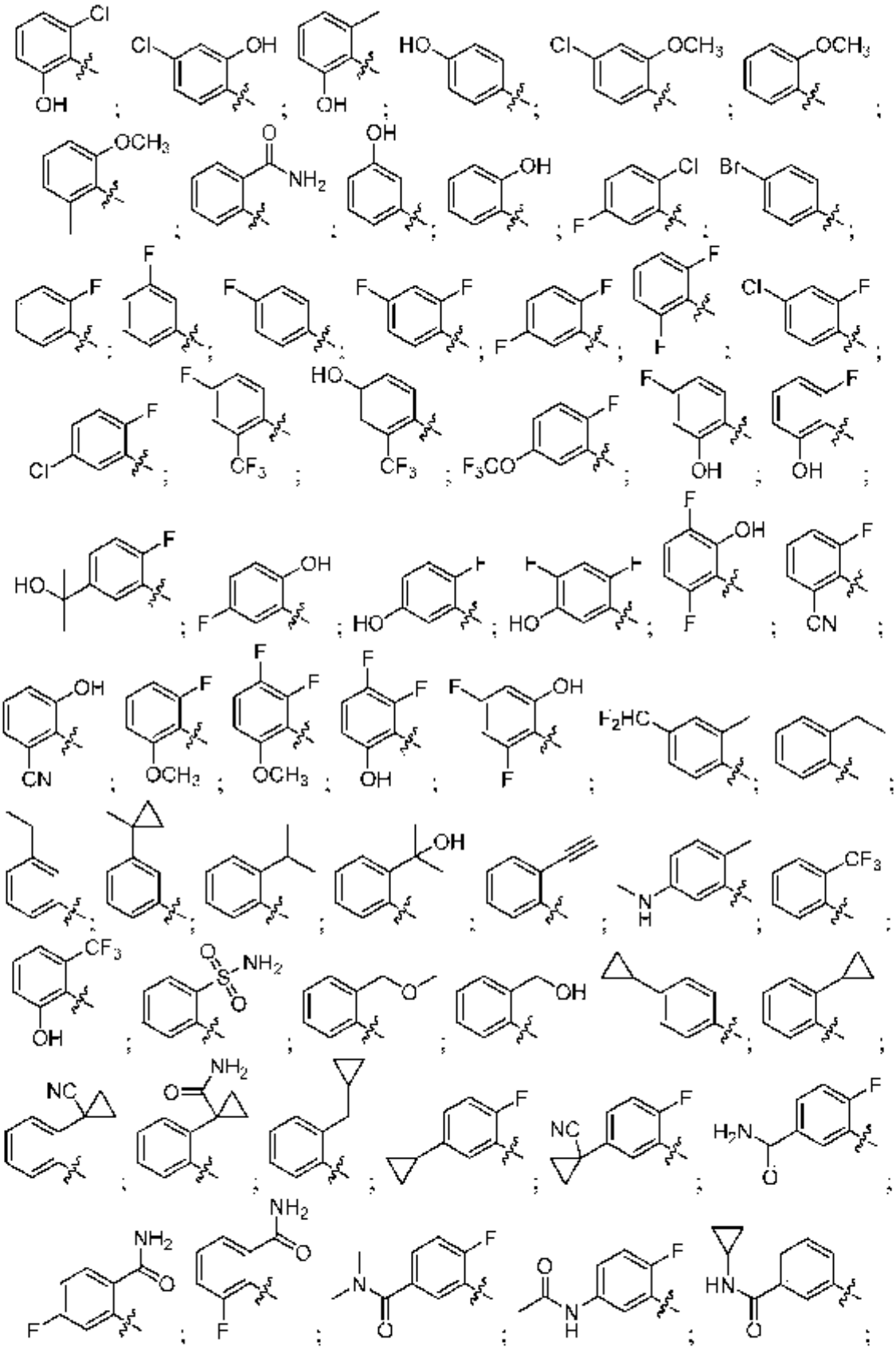


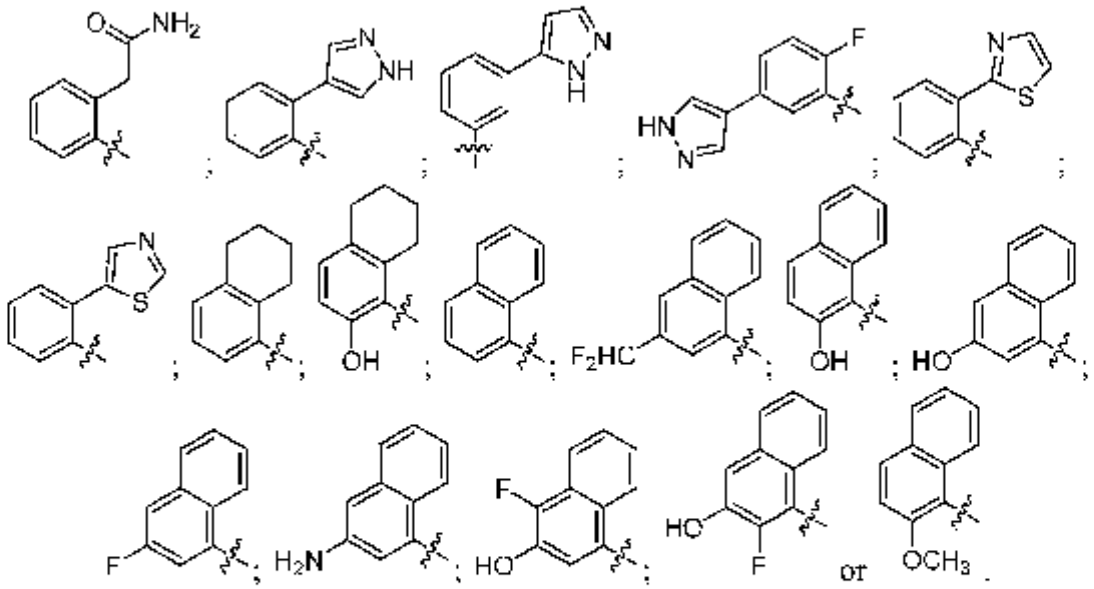
In other of the foregoing embodiments, R^1 has one of the following structures:



In still other embodiments, R^1 has one of the following structures:







In some different embodiments of any of the foregoing, R^1 is heteroaryl. In certain embodiments, R^1 comprises oxygen, sulfur, nitrogen or combinations thereof. In some of these embodiments, R^1 comprises sulfur or nitrogen. In certain embodiments, R^1 is thiophenyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyrimidinyl, benzooxazolyl, benzoisoxazolyl, benzodioxazolyl, benzoimidazolyl, quinolinyl, quinolinonyl, dihydroquinolinonyl, tetrahydroquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, indolinonyl, benzothiophenyl or dihydrobenzodioxinyl.

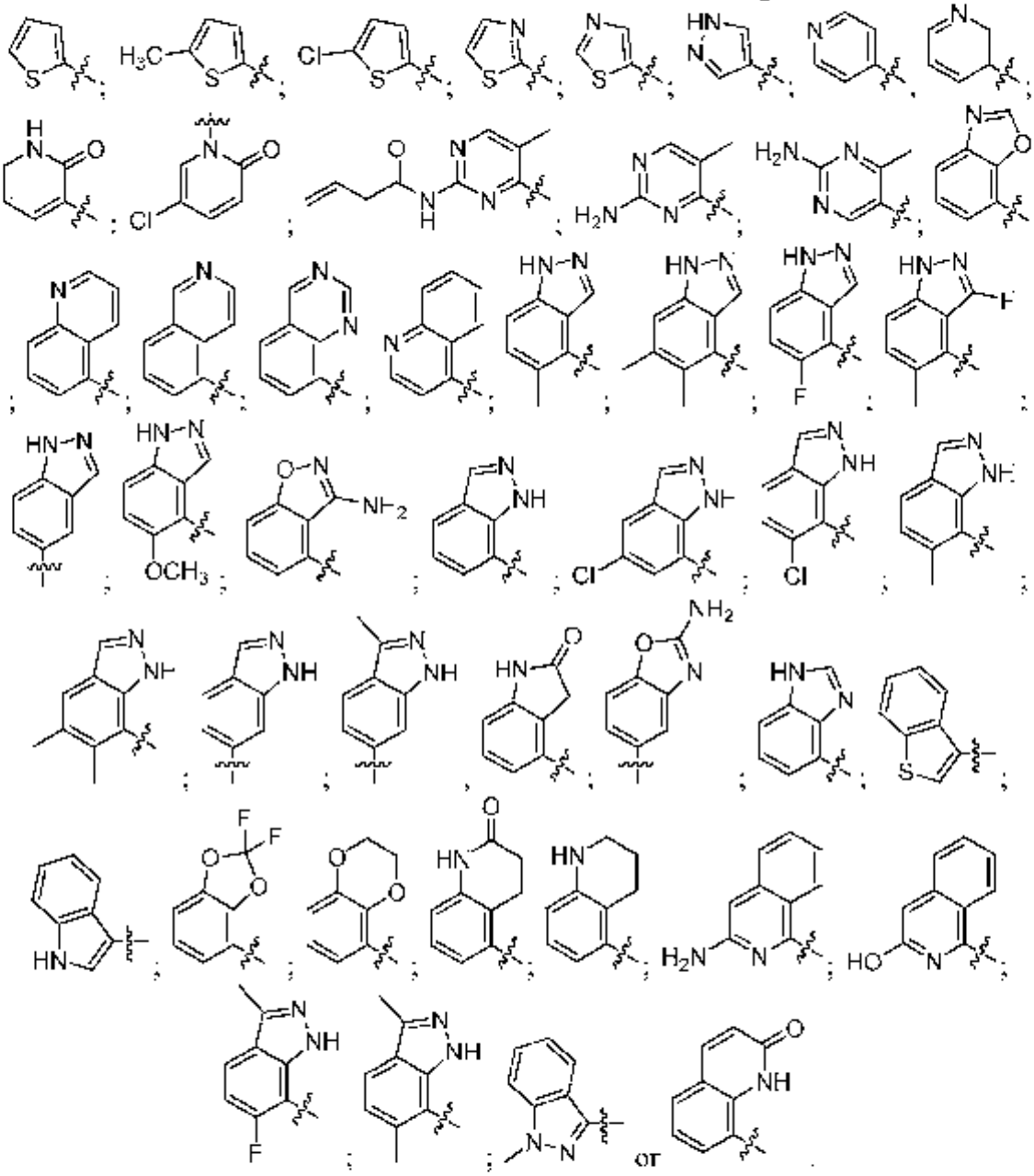
In some embodiments, R^1 is substituted or unsubstituted indazolyl. In some of these embodiments the indazolyl is substituted with one or more C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and/or halo groups. For example, in some embodiments, the indazolyl is substituted with one or more methyl, methoxy, chloro and/or fluoro groups.

For example, in some embodiments R^1 is pyridinyl. In some embodiments R^1 is unsubstituted pyridinyl, for example unsubstituted pyridin-4-yl or unsubstituted pyridin-3-yl. In other embodiments R^1 is thiophenyl. In some embodiments R^1 is unsubstituted thiophenyl, for example unsubstituted thiophen-2-yl.

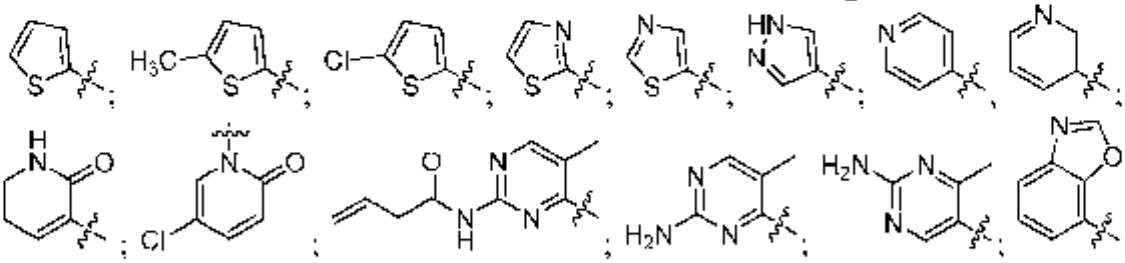
In other embodiments, R^1 is substituted with one or more substituents. For example, in some embodiments, the substituents are selected from halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, or C_2-C_6alkenylcarbonylaminyl. In some of these embodiments, the substituents are selected from halo and C_1-C_6alkyl. In other emodiments, the substituents are selected from fluoro, chloro, amino and methyl. For example, in more

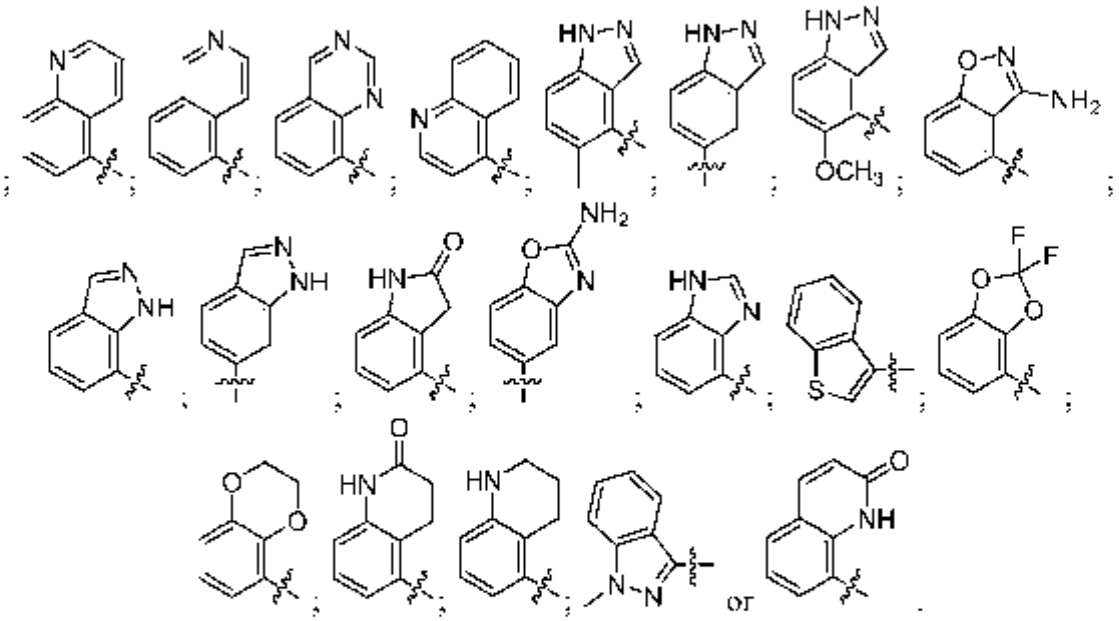
specific embodiments, the substituents are selected from chloro and methyl. In other embodiments at least one R1 substituent is fluoro.

In some embodiments, R^1 has one of the following structures:

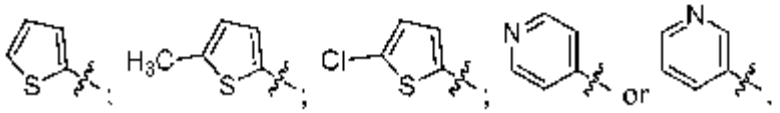


In certain embodiments, R^1 has one of the following structures:

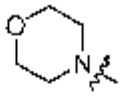




In some of the foregoing embodiments, R^1 has one of the following structures:



In still other embodiments, R^1 is aliphatic heterocyclyl. In some embodiments the aliphatic heterocyclyl comprises oxygen and/or nitrogen. In some further embodiments, R^1 is morpholinyl. For example, in some embodiments R^1 has the following structure:



In various embodiments of the foregoing, R^1 is unsubstituted.

In some of the foregoing embodiments, R^{2a} is H. In other embodiments, R^{2a} is halo, for example in some embodiments R^{2a} is chloro or fluoro. In still other embodiments of the foregoing, R^{2a} is C_1-C_6alkyl. For example, in some embodiments R^{2a} is C_3-C_8 cycloalkyl, such as cyclopropyl.

In other embodiments of the foregoing compounds, R^{2b} and R^{2c}, when present, are H. In different embodiments, R^{2b} and R^{2c}, when present, are each independently halo. In yet other embodiments, R^{2b}, when present, is halo. In more embodiments, R^{2c}, when present, is halo. In certain of the foregoing embodiments, halo is chloro or fluoro.

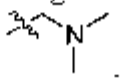
The Q moiety is typically selected to optimize the reactivity (i.e., electrophilicity) of E. In certain of the foregoing embodiments, Q is C(=O)-. In other embodiments, Q is $-S(=O)_2-$. In still more embodiments, Q is $-NR^8C(=O)-$. In still more different embodiments, Q is $-NR^8S(=O)_2-$.

In some of the immediately foregoing embodiments, R^8 is H. In other of these embodiments, R^8 is hydroxylalkyl, for example in some embodiments the hydroxylalkyl is 2-hydroxylalkyl.

In some embodiments, Q is $-C(=NR^{8'})-$, wherein $R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl. For example, in some embodiments $R^{8'}$ is H. In other embodiments, $R^{8'}$ is –CN. In other embodiments, $R^{8'}$ is –OH.

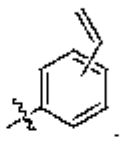
In some of any one of the foregoing embodiments, at least one of R^9 or R^{10} is H. For example, in some embodiments each of R^9 and R^{10} are H.

In other of the foregoing embodiments, R^{10} is alkylaminylalkyl. In some of these embodiments, R^{10} has the following structure:



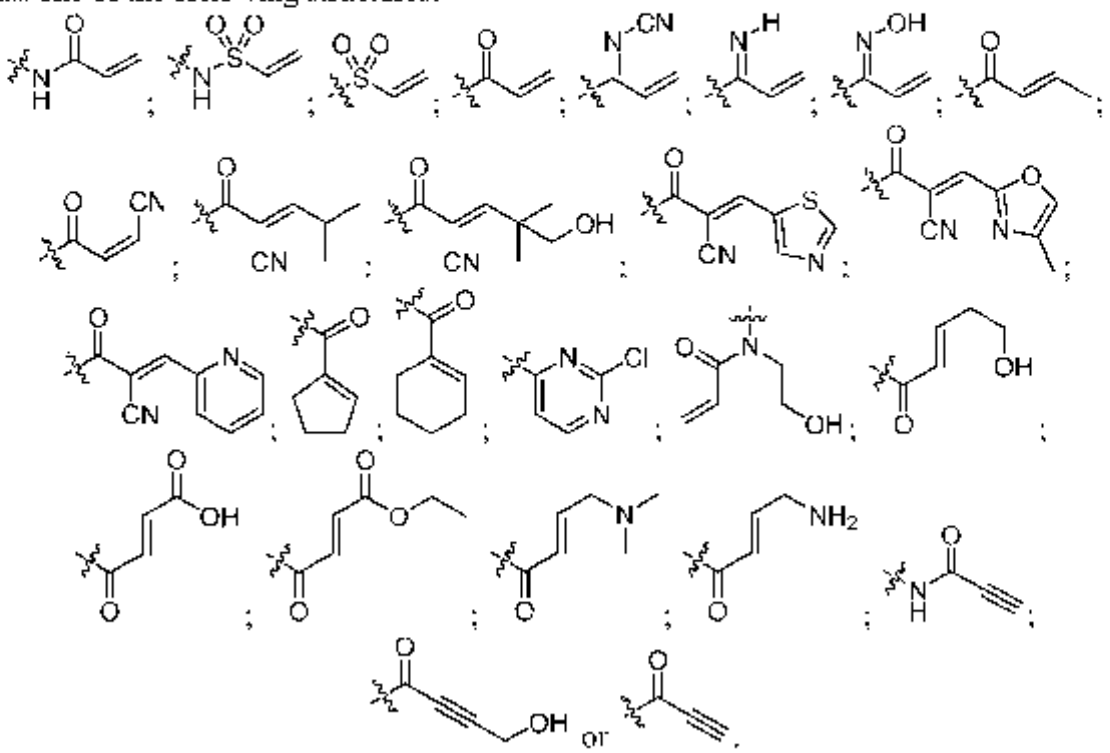
In other embodiments, R^{10} is hydroxylalkyl, such as 2-hydroxylalkyl.

In some other different embodiments of the foregoing embodiments, R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic ring. For example, in some of these embodiments the carbocyclic ring is a cyclopentene, cyclohexene or phenyl ring. In other embodiments, the carbocyclic ring is a cyclopentene or cyclohexene ring. In other embodiments, the carbocyclic ring is a phenyl ring, for example a phenyl ring having the following structure:

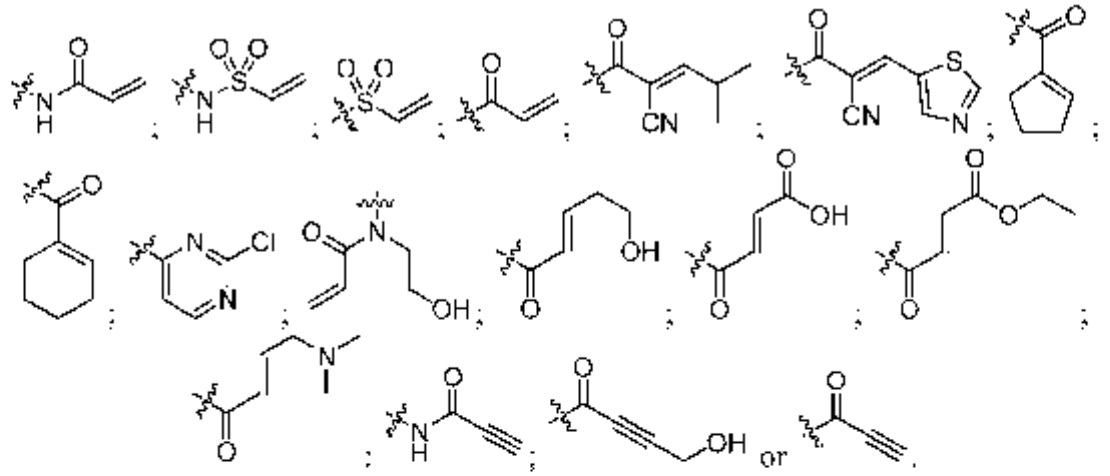


In some of any of the foregoing embodiments E is an electrophile capable of bonding with a KRAS, HRAS or NRAS protein comprising G12C mutation. In some embodiments, the electrophile E is capable of forming an irreversible covalent bond with a G12C mutant KRAS, HRAS or NRAS protein. In some cases, the electrophile E may bind with the cysteine residue at the position 12 of a G12C mutant

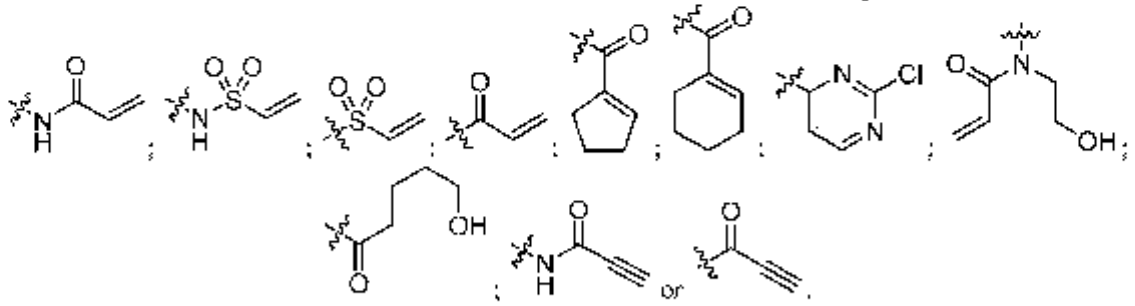
KRAS, HRAS or NRAS protein. In various embodiments of any of the foregoing, E has one of the following structures:



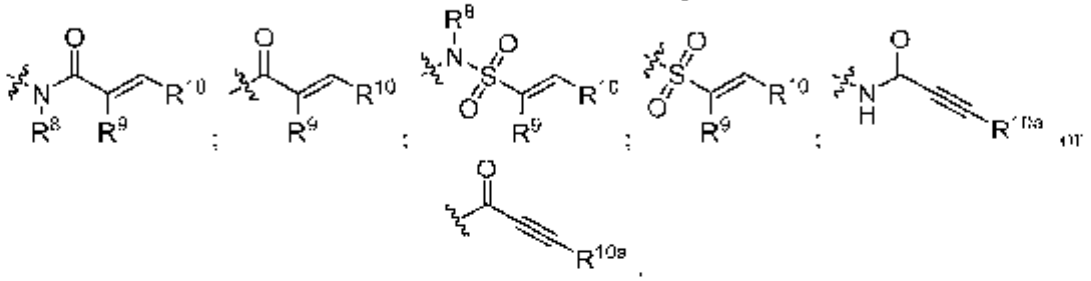
In other embodiments of any of the foregoing, E has one of the following structures:



In different embodiments, E has one of the following structures:



In some cases E has one of the following structures:



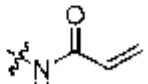
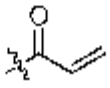
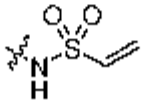
wherein:

R^8 is H or C_1-C_6alkyl;

R^9 is H, cyano or C_1-C_6alkyl, or R^9 joins with R^{10} to form a carbocycle;

R^{10} is H or C_1-C_6alkyl or R^{10} joins with R^9 to form a carbocycle and

R^{10a} is H or C_1-C_6alkyl.

In some embodiments E is  . In some embodiments E is  . In some embodiments E is  .

In some of any of the foregoing embodiments, L^1 is a bond. In other embodiments, L^1 is NR^7. For example, in some of these embodiments, R^7 is C_1-C_6alkyl. In other embodiments, L^1 is NH.

L^2 can be selected to provide proper spacing and/or orientation for the E group to form a bond with the KRAS, HRAS or NRAS protein. In some of the foregoing embodiments, L^2 is a bond. In other of the foregoing embodiments, L^2 is alkylene. In some embodiments, the alkylene is substituted. In other embodiments the alkylene is unsubstituted. For example, in some embodiments L^2 is CH_2 or CH_2CH_2.

In certain embodiments, R^{3a} and R^{3b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4a} and R^{4b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl.

In other of the foregoing embodiments, R^{3a} and R^{4a} are, at each occurrence, independently H, -OH, hydroxylalkly, cyano, or aminylcarbonyl and R^{3b} and R^{4b} are H.

In certain other embodiments, R^{3a} and R^{4a} are H and R^{3b} and R^{4b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl.

In any of the foregoing embodiments, at least one of R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} or R^{4b} is H. In some embodiments, each of R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} and R^{4b} are H.

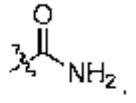
In some embodiments, R^{3a} is -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl, and R^{3b}, R^{4a} and R^{4b} are H.

In other embodiments, R^{3a} is -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl, and R^{3a}, R^{3b} and R^{4b} are H.

In other embodiments, R^{3a} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl, and R^{3b} joins with R^{4b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

In still more embodiments, R^{4a} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4b} joins with R^{3b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring.

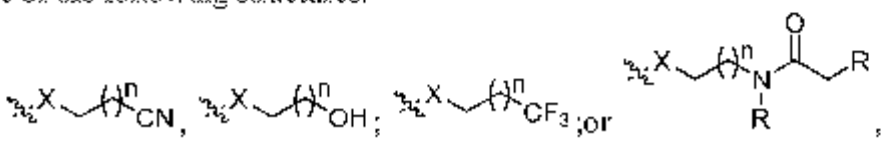
In other embodiments, R^{3a} and R^{3b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring. In other embodiments, R^{4a} and R^{4b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring.

In still other embodiments, R^{3a} or R^{4a} is aminylcarbonyl. For example, in certain embodiments, the aminylcarbonyl is  . In other embodiments, R^{3a} or R^{4a} is cyano. In other embodiments, R^{3a} or R^{4a} is -OH. In other embodiments, R^{3a} or R^{4a} is hydroxylalkyl, for example hydroxylmethyl.

In some embodiments, R^6 is, at each occurrence, independently H, oxo, cyano, cyanoalkyl, aminyl, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcarbonyl, aminylsulfonyl, $-CO_2NR^aR^b$, wherein R^a and R^b, are each independently H or C1-C6 alkyl or R^a and R^b join to form a carbocyclic or heterocyclic ring, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkyaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy, guanidinylalkylaminyl, C_1-

C_6 alkoxy, aminylalkoxy, alkylcarbonylaminylalkoxy, C_1-C_6 alkyl, heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylalkyloxy, heterocyclylaminyl, heterocyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl, arylalkyloxy or a bond to L[1].

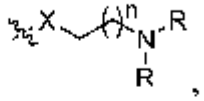
Each of the foregoing R^6 moieties may be substituted with one or more substituents. For example, in some embodiments the one or more substituents are aminyl (e.g., substituted or substituted), alkylcarbonyl aminyl, hydroxyl, haloalkyl or heterocycyclyl (e.g., substituted or substituted aliphatic heterocycle or substituted or substituted heteroaryl). For example, in some embodiments, the R^6 moiety is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy or alkylaminyl, which is further substituted with alkylcarbonylaminyl, hydroxyl, -CN or haloalkyl. For example, in some embodiments, R^6 has one of the following structures:



wherein X is a bond, –O- or –NR-; each R is independently H or C_1-C_6alkyl and n is an integer from 0 to 6.

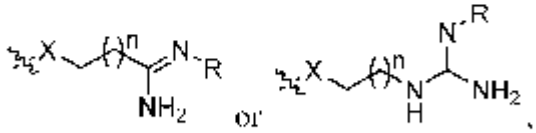
Various different R^6 moities are included in the scope of the compounds. For example, in various emboidments, R^6 is H. In other embodiments, R^6 is –CN. In more embodiments, R^6 is methoxy.

In various other embodiments, R^6 is aminylalkyl, aminylalkyloxy or aminylalkyaminyl. For example, in some embodiments R^6 has the following structures:



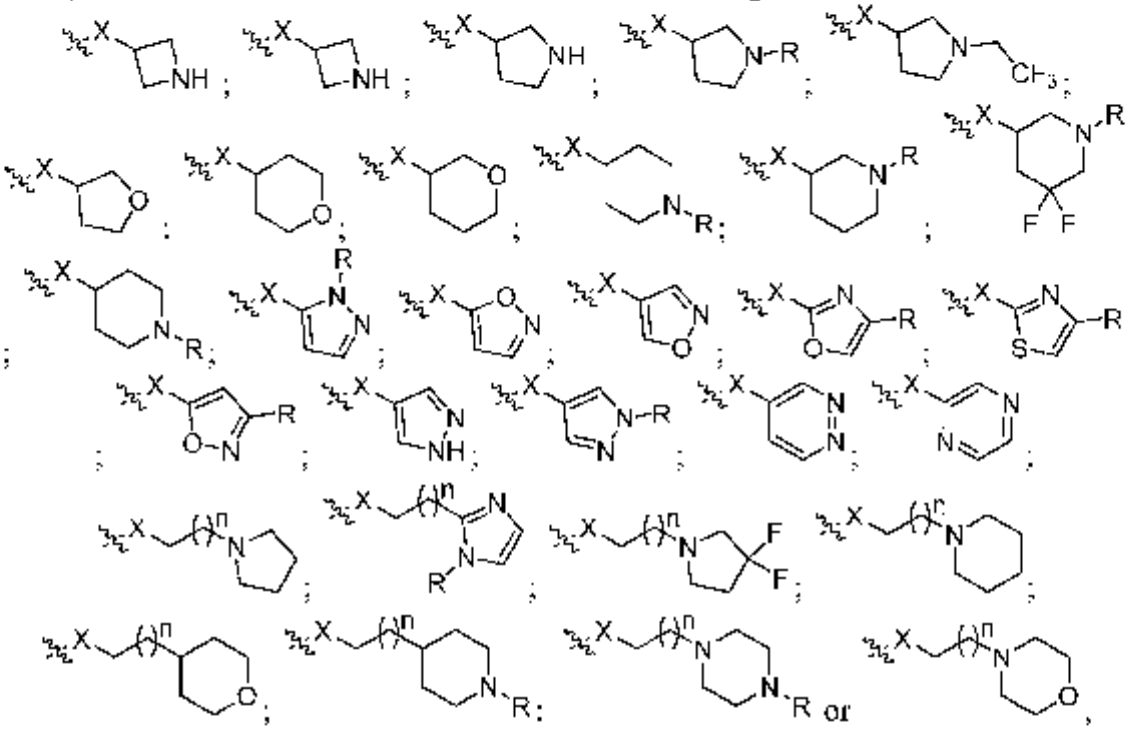
wherein X is a bond, –O- or –NR-; each R is independently H or C_1-C_6alkyl and n is an integer from 0 to 6.

In other embodiments, R^6 is amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy or guanidinylalkylaminyl. For example, in some embodiments R^6 has one of the following structures:



wherein X is a bond, –O- or –NR-; each R is independently H or C_1-C_6alkyl and n is an integer from 0 to 6.

In other embodiments, R^6 is heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylalkyloxy, heterocyclylaminyl, heterocyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl or heteroarylalkylaminyl. For example, in some embodiments R^6 has one of the following structures:



wherein X is a bond, –O- or –NR-; each R is independently H or C_1-C_6alkyl and n is an integer from 0 to 6.

In some of the foregoing embodiments, X is N. in other of the foregoing embodiments, X is N. In other of the foregoing embodiments, Z is N. In still more embodiments, X is N and Z is N.

In some embodiments, Z is N and Y is N. In other embodiments, X is N, Z is N, Y is CR^6, wherein R^6 is H and W is CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1. In different embodiments, Z is N and Y is CR^6, wherein R^6 is H, W is CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1 and X is CR^6, wherein R^6 is cyano, methoxy or amino.

In other embodiments, Z is N, X is CR^6 and R^6 is cyano, Y is CR^6, wherein R^6 is H and W is CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1.

In other embodiments, Y is N, Z is N, W is CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1 and X is CR^6, wherein R^6 is H.

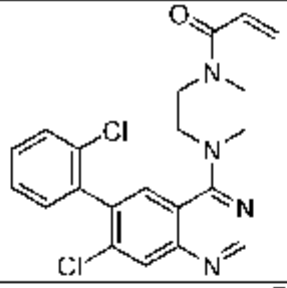
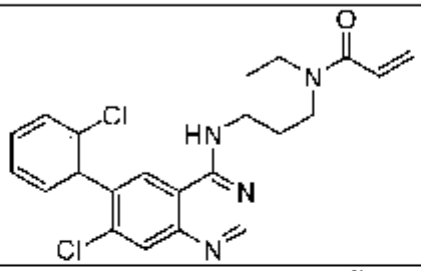
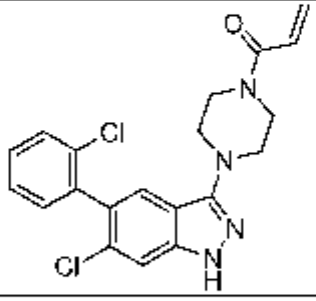
In other of the foregoing embodiments, Z is a bond.

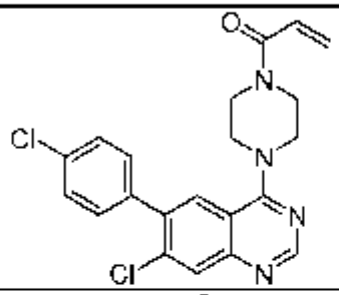
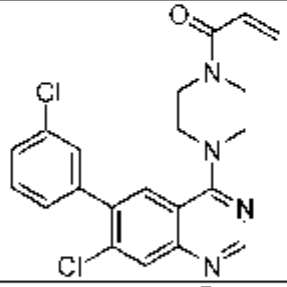
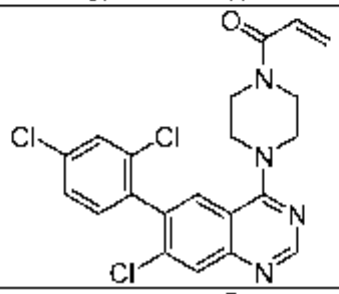
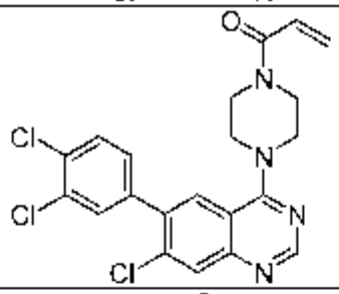
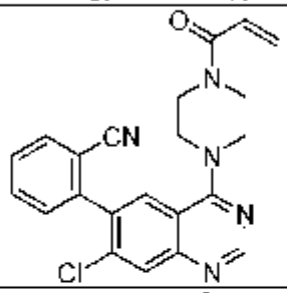
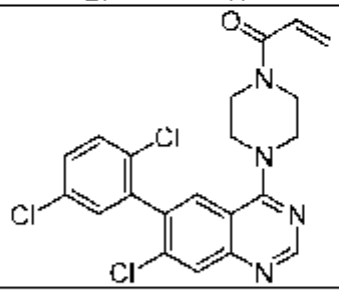
In certain embodiments, Y is NR^5. In some of these embodiments, R^5 is C_1-C_6alkyl. In other embodiments, R^5 is H.

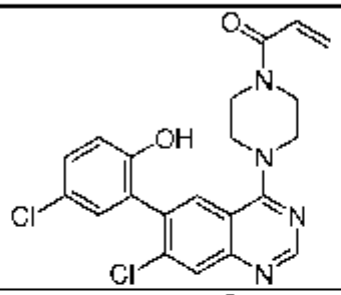
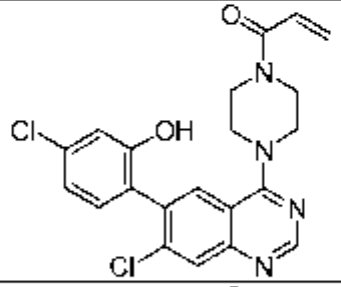
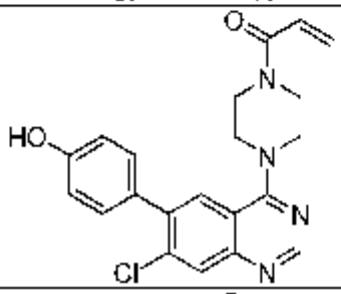
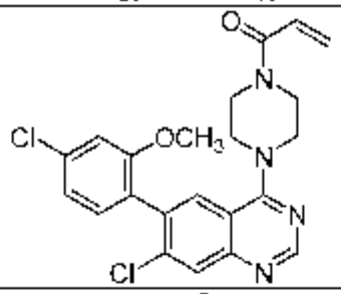
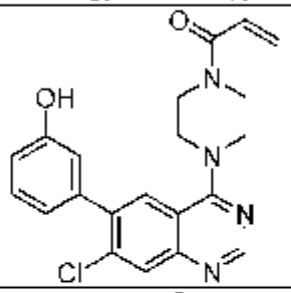
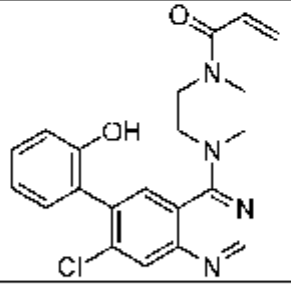
In still other embodiments, X or Y is CR^6. In some of these embodiments, R^6 is, at each occurrence, independently H, cyano, amino, C_1-C_6alkoxy or a bond to L^1. In some other of these embodiments, R^6 is H. In other embodiments, R^6 is C_1-C_6alkoxy. In other embodiments, R^6 is cyano. In more embodiments, R^6 is methoxy. In other embodiments, R^6 is amino.

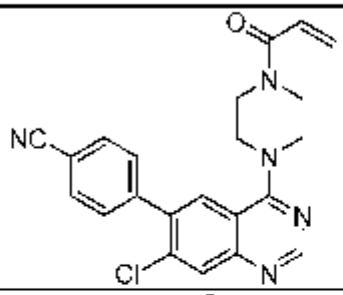
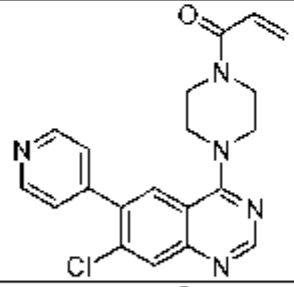
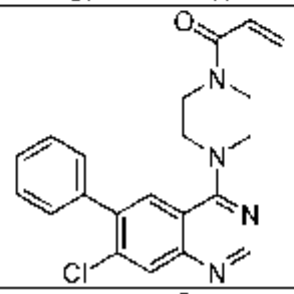
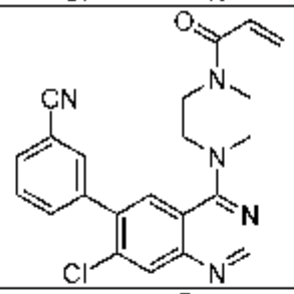
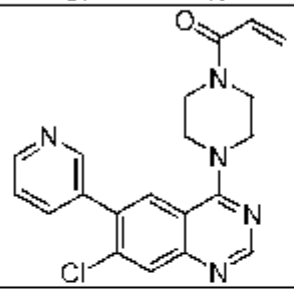
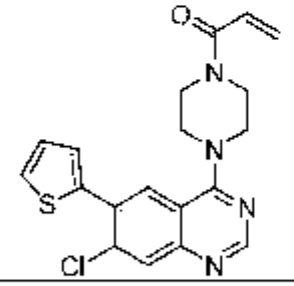
In various different embodiments, the compound has one of the structures set forth in Table 1 below:

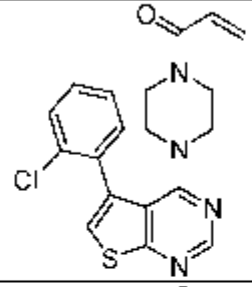
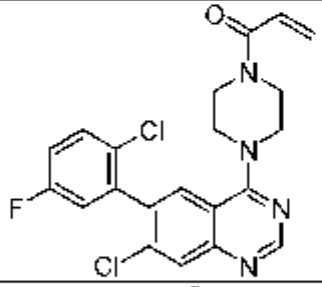
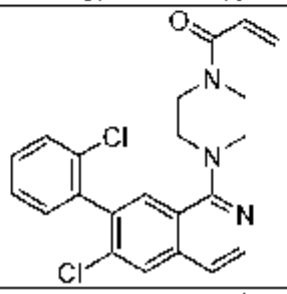
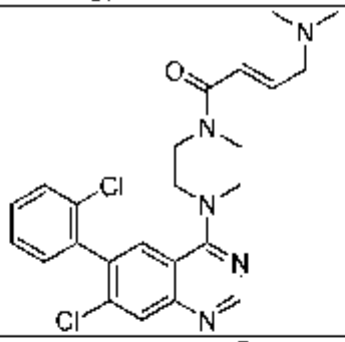
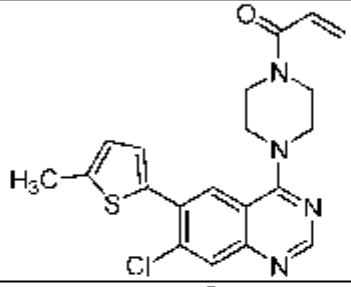
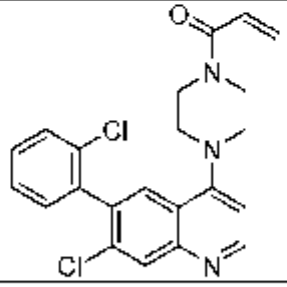
Table 1
Representative Compounds

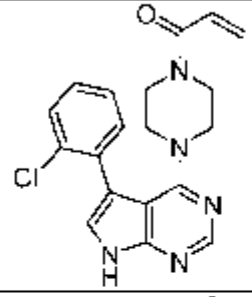
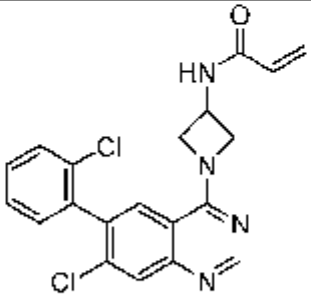
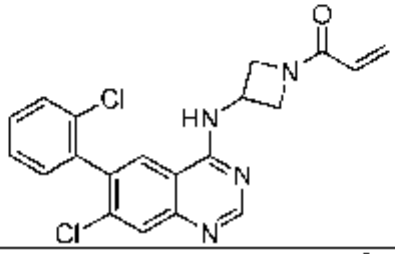
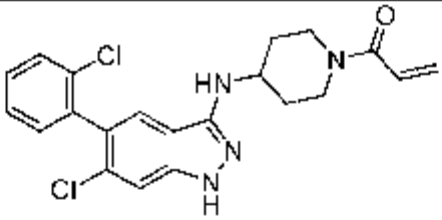
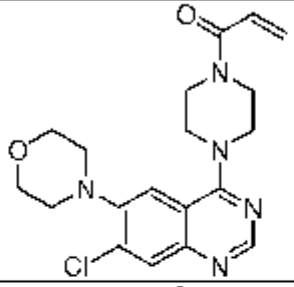
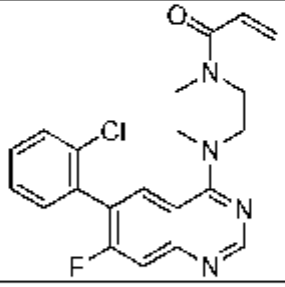
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
1		1-(4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	413.20
2		1-(4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	427.25
3		1-(4-(6-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	C	401.20

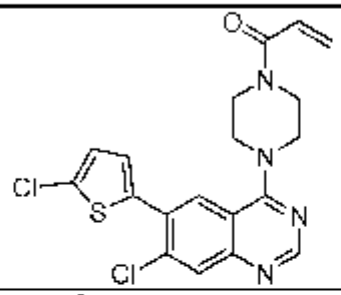
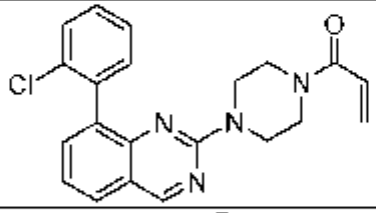
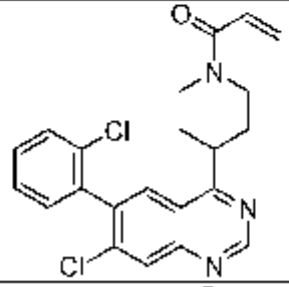
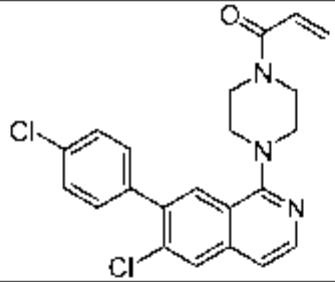
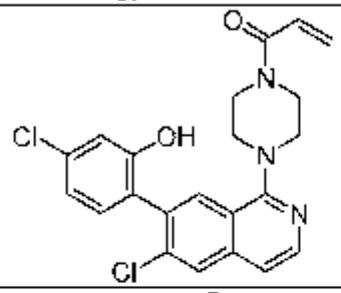
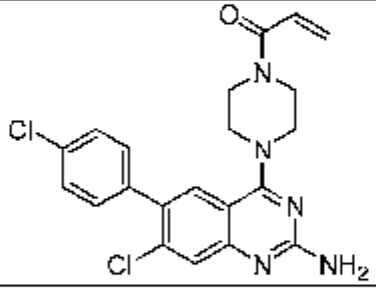
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
4		1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	413.25
5		1-(4-(7-chloro-6-(3-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	413.20
6		1-(4-(7-chloro-6-(2,4-dichlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	447.20*
7		1-(4-(7-chloro-6-(3,4-dichlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	449.15
8		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-chloroquinazolin-6-yl)benzonitrile	B	404.1
9		1-(4-(7-chloro-6-(2,5-dichlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	448.45

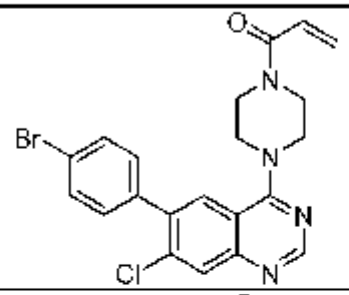
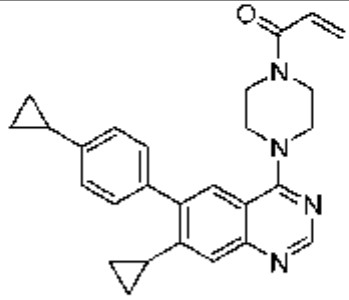
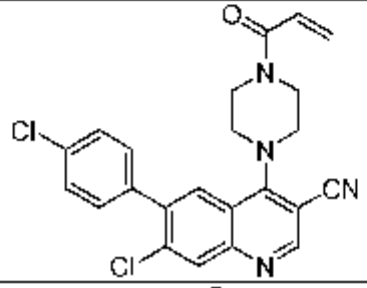
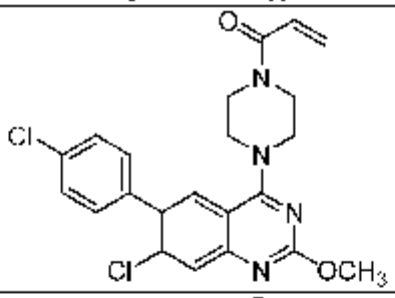
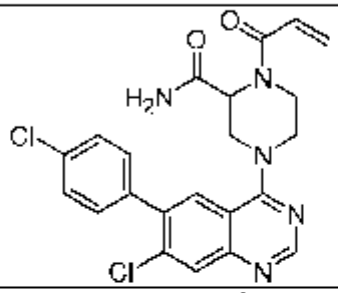
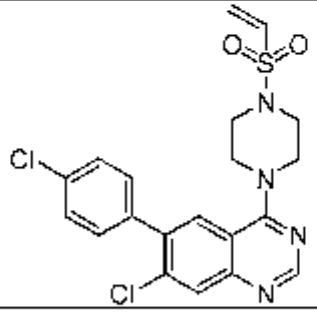
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
10		1-(4-(7-chloro-6-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	429.25
11		1-(4-(7-chloro-6-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	429.25
12		1-(4-(7-chloro-6-(4-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	395.25
13		1-(4-(7-chloro-6-(4-chloro-2-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	443.30
14		1-(4-(7-chloro-6-(3-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	395.25
15		1-(4-(7-chloro-6-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	395.25

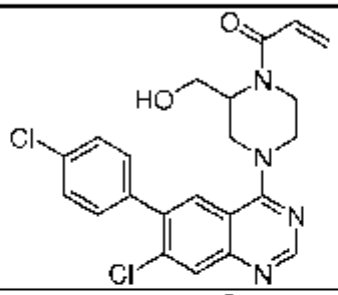
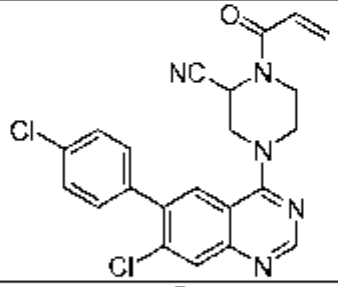
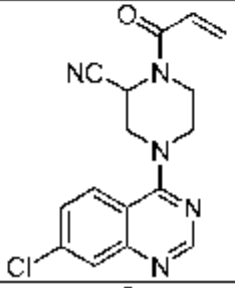
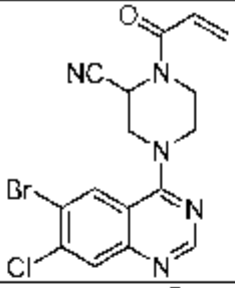
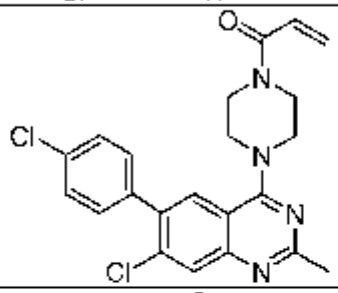
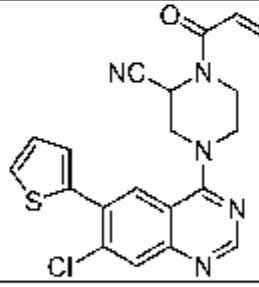
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
16		4-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-chloroquinazolin-6-yl)benzonitrile	B	404.3
17		1-(4-(7-chloro-6-(pyridin-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	380.25
18		1-(4-(7-chloro-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	379.25
19		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-chloroquinazolin-6-yl)benzonitrile	B	404.25
20		1-(4-(7-chloro-6-(pyridin-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	380.25
21		1-(4-(7-chloro-6-(thiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	385.25

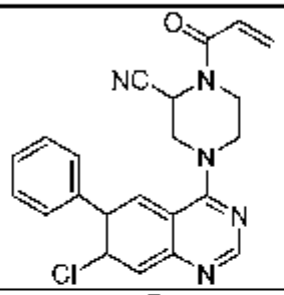
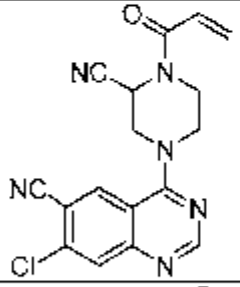
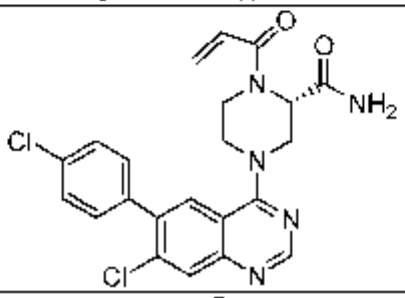
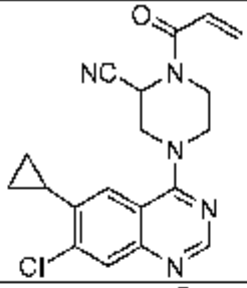
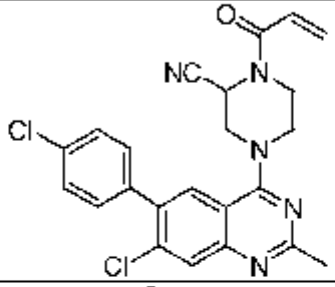
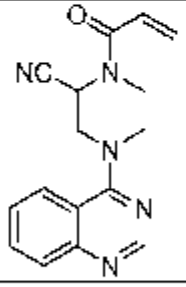
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
22		1-(4-(5-(2-chlorophenyl)-4a,7a-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	H	385.20
23		1-(4-(7-chloro-6-(2-chloro-5-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	431.20
24		1-(4-(6-chloro-7-(2-chlorophenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	D	412.20
25		(E)-1-(4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	A	470.35
26		1-(4-(7-chloro-6-(5-methylthiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	399.20
27		1-(4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	E	412.20

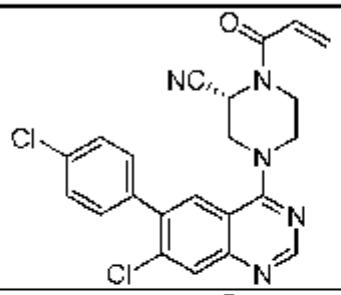
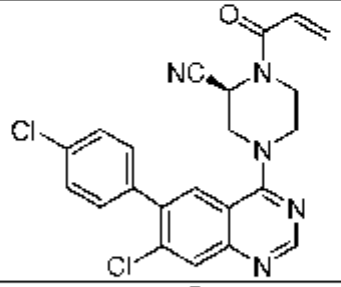
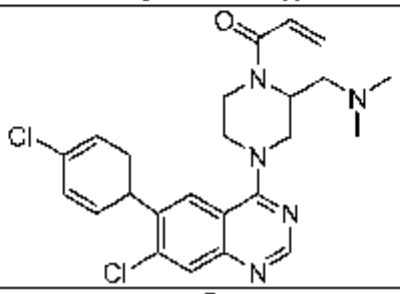
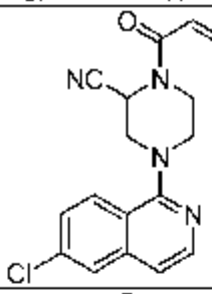
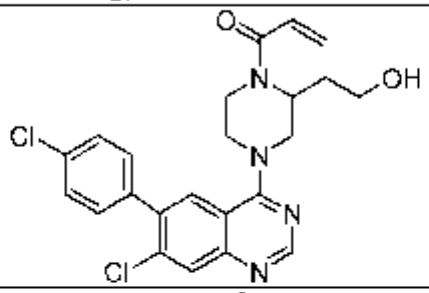
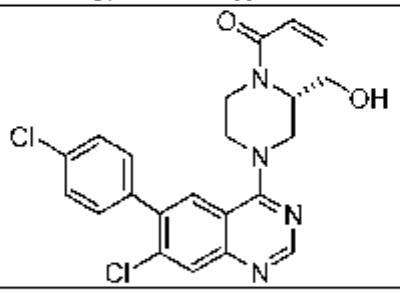
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
28		1-(4-(5-(2-chlorophenyl)-7,7a-dihydro-4aH-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	J	368.25
29		N-(1-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)azetidin-3-yl)acrylamide	B	399.20
30		1-(3-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-ylamino)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	399.20
31		1-(4-(6-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one	C	413.40
32		1-(4-(7-chloro-6-morpholinoquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	L	388.25
33		1-(4-(6-(2-chlorophenyl)-7-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	397.20

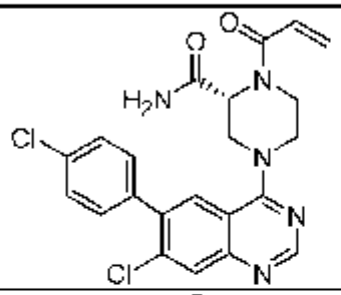
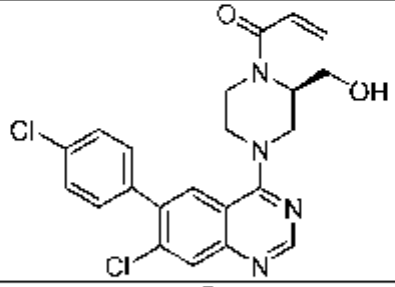
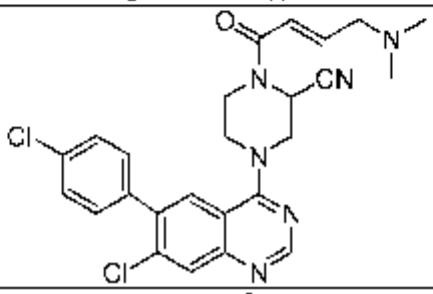
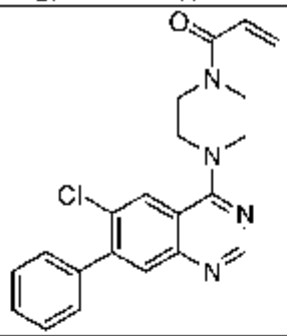
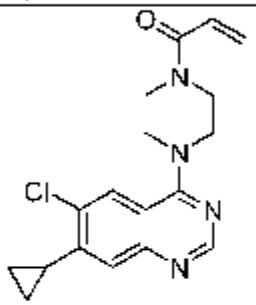
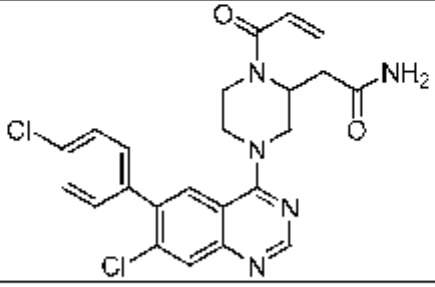
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
34		1-(4-(7-chloro-6-(5-chlorothiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	419.15
35		1-(4-(8-(2-chlorophenyl)quinazolin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	I	379.1
36		1-(4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one	K	410.35
37		1-(4-(6-chloro-7-(4-chlorophenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	D	412.20
38		1-(4-(6-chloro-7-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	D	428.25
39		1-(4-(2-amino-7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	428.3

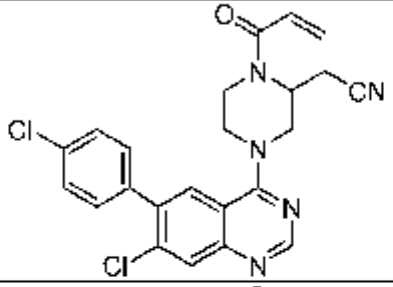
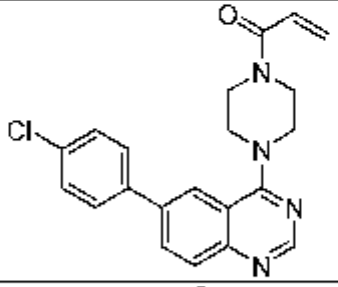
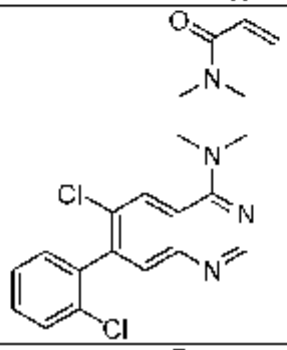
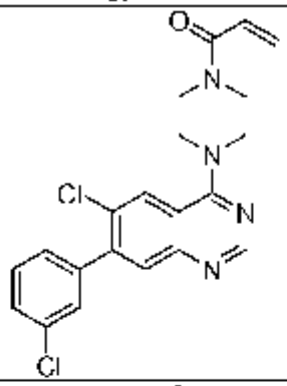
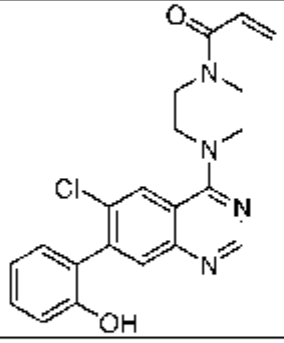
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
40		1-(4-(6-(4-bromophenyl)-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	459.25
41		1-(4-(7-cyclopropyl-6-(4-cyclopropylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	425.25
42		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinoline-3-carbonitrile	G	437.25
43		1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	465.30*
44		1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide	A	454.35*
45		7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-4-(4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl)quinazoline	A	449.25

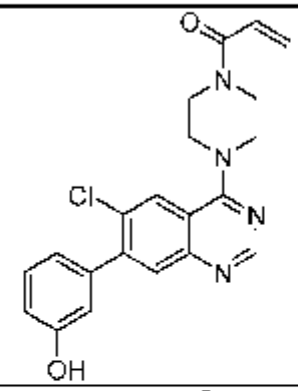
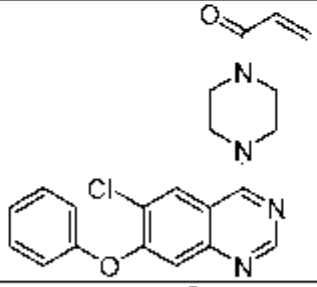
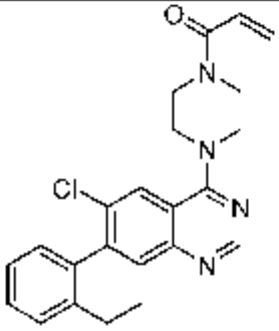
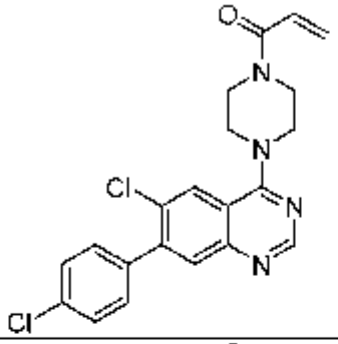
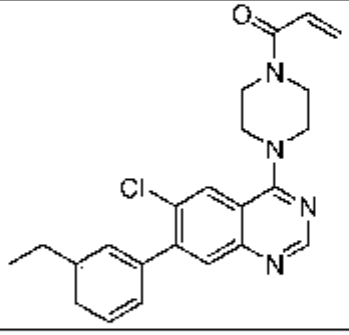
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
46		1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	443.30
47		1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	438.25
48		1-acryloyl-4-(7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	328.2
49		1-acryloyl-4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	408.20
50		1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	M	427.35
51		1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(thiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	410.30

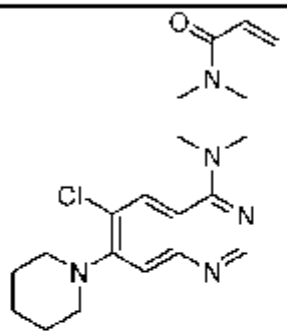
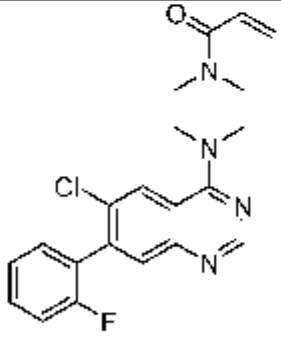
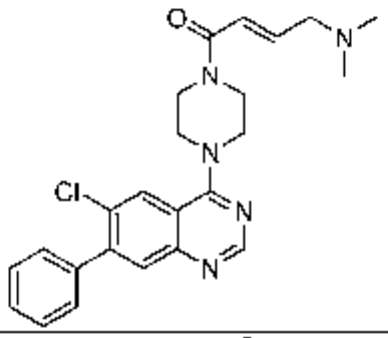
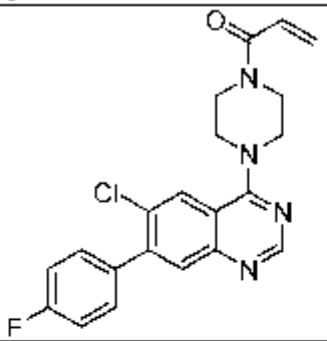
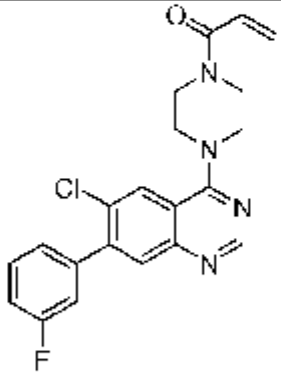
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
52		1-acryloyl-4-(7-chloro-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	404.35
53		4-(4-acryloyl-3-cyanopiperazin-1-yl)-7-chloroquinazoline-6-carbonitrile	B	353.20
54		(S)-1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide	A	456.30
55		1-acryloyl-4-(7-chloro-6-cyclopropylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	B	368.25
56		1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	M	452.30
57		1-acryloyl-4-(quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	294.20

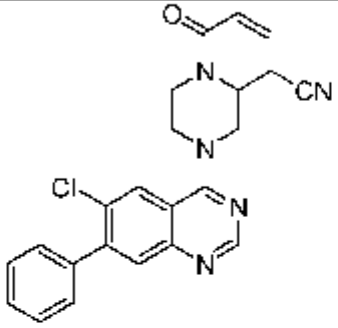
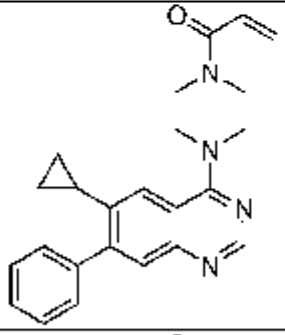
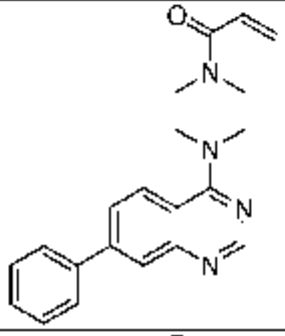
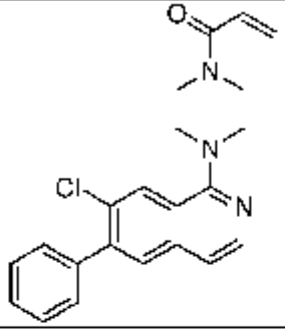
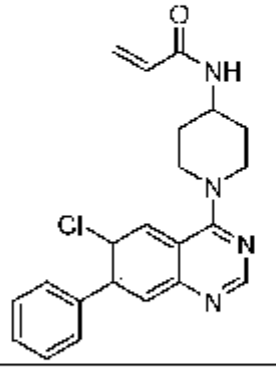
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
58		(R)-1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	438.20
59		(S)-1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	A	438.25
60		1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-((dimethylamino)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	470.35
61		1-acryloyl-4-(6-chloroisoquinolin-1-yl)piperazine-2-carbonitrile	D	327.20
62		1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	457.35
63		(S)-1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	443.30

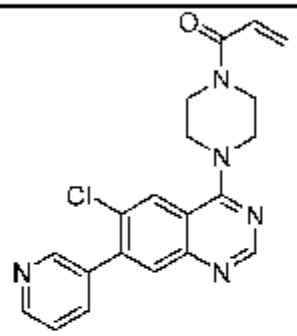
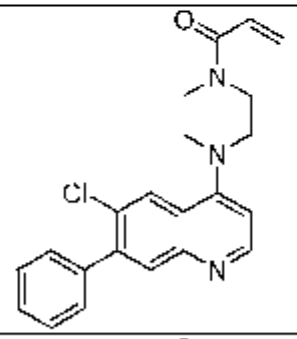
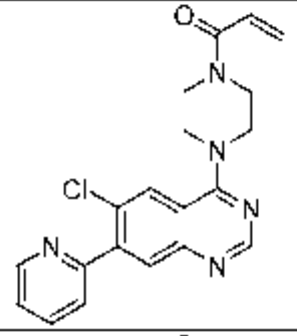
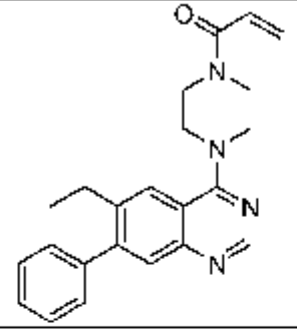
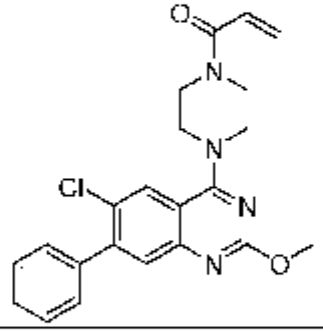
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
64		(R)-1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide	A	456.30
65		(R)-1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	443.35
66		(E)-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazine-2-carbonitrile	A	495.40
67		1-(4-(6-chloro-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	379.30
68		1-(4-(6-chloro-7-cyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	343.25
69		2-(1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetamide	A	470.35

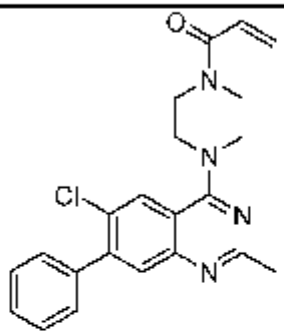
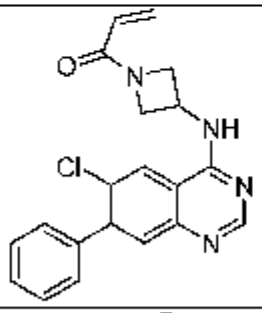
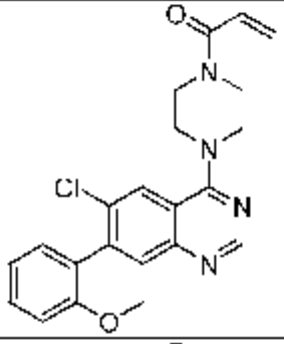
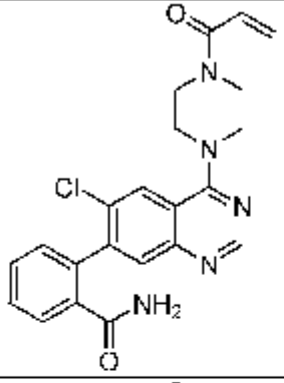
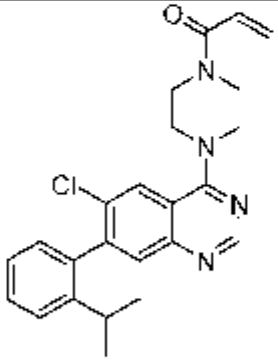
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
70		2-(1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	A	452.35
71		1-(4-(6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	379.30
72		1-(4-(6-chloro-7-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	413.25
73		1-(4-(6-chloro-7-(3-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	413.3
74		1-(4-(6-chloro-7-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	395.25

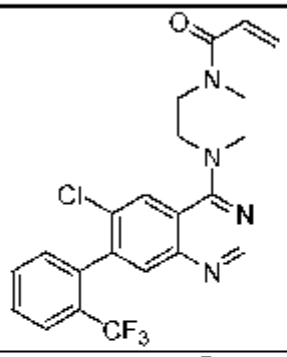
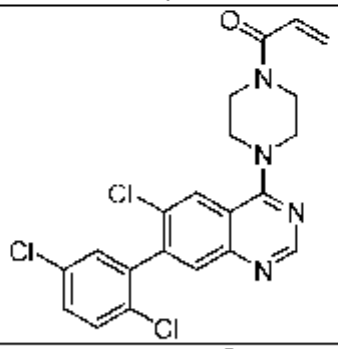
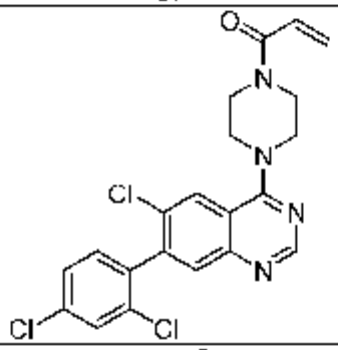
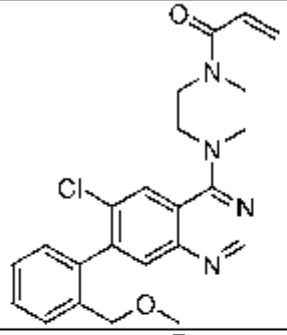
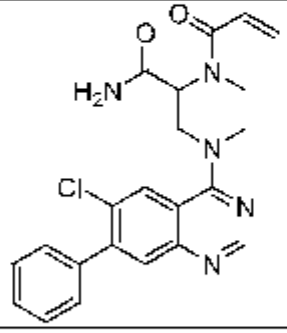
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
75		1-(4-(6-chloro-7-(3-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	395.25
76		1-(4-(6-chloro-7-phenoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	395.25
77		1-(4-(6-chloro-7-(2-ethylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	407.75
78		1-(4-(6-chloro-7-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	413.25
79		1-(4-(6-chloro-7-(3-ethylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	407.30

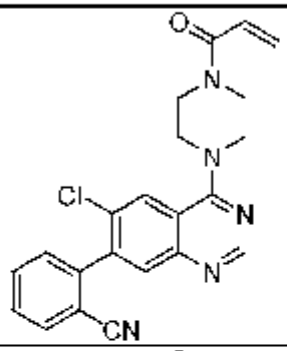
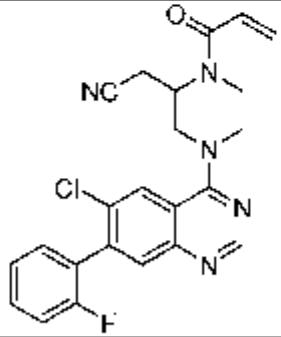
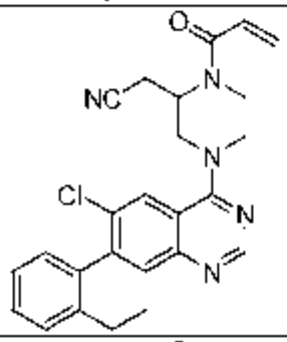
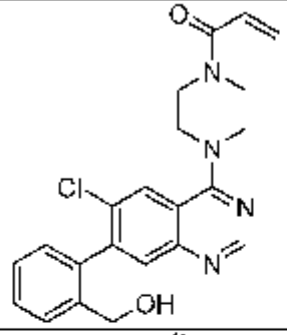
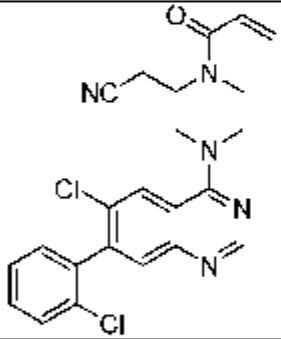
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
80		1-(4-(6-chloro-7-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	L	387.25
81		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	397.25
82		(E)-1-(4-(6-chloro-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	A	436.40
83		1-(4-(6-chloro-7-(4-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	397.25
84		1-(4-(6-chloro-7-(3-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	397.25

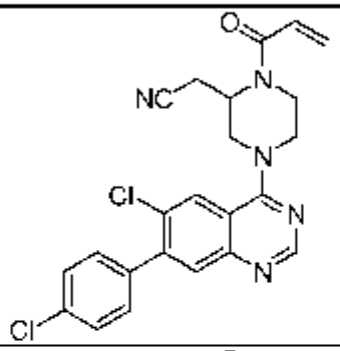
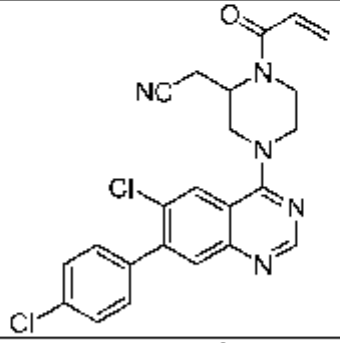
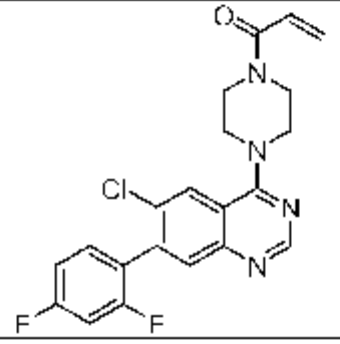
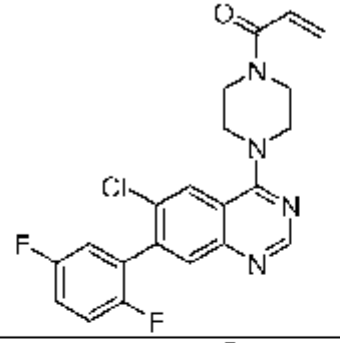
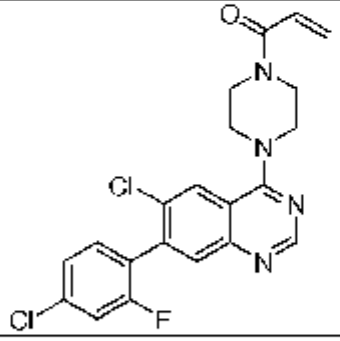
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
85		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	A	418.30
86		1-(4-(6-cyclopropyl-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	385.75
87		1-(4-(7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	345.20
88		1-(4-(7-chloro-6-phenylisoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	D	378.20
89		N-(1-(6-chloro-7-phenylquinazolin-4-yl)piperidin-4-yl)acrylamide	B	393.25

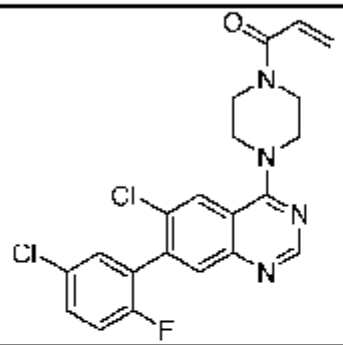
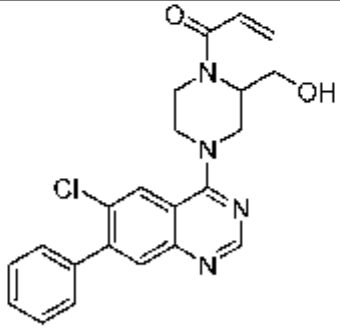
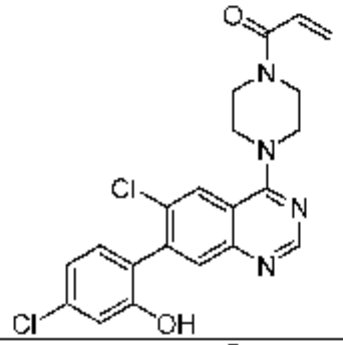
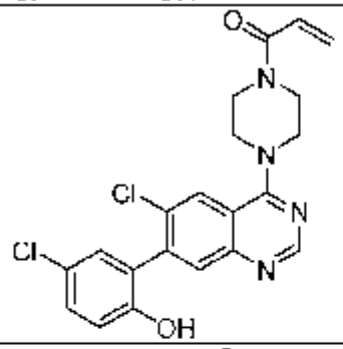
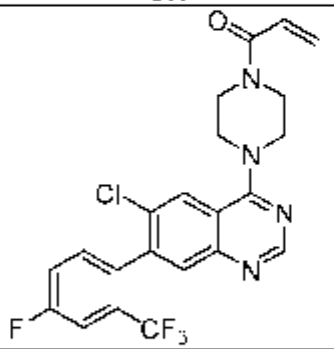
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
90		1-(4-(6-chloro-7-(pyridin-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	380.25
91		1-(4-(6-chloro-7-phenylquinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	E	378.20
92		1-(4-(6-chloro-7-(pyridin-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	380.25
93		1-(4-(6-ethyl-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	373.75
94		1-(4-(6-chloro-2-methoxy-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	409.30

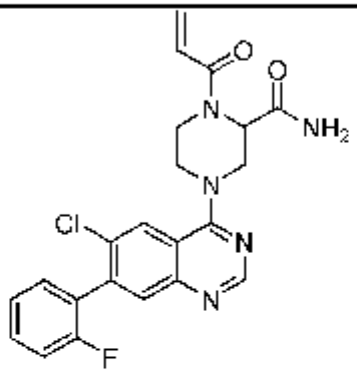
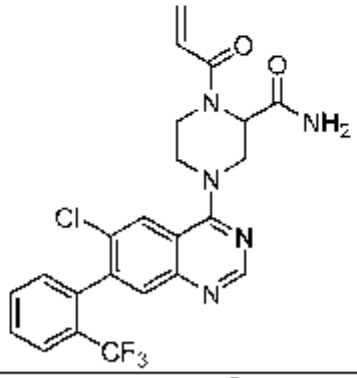
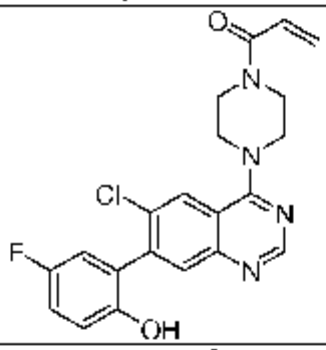
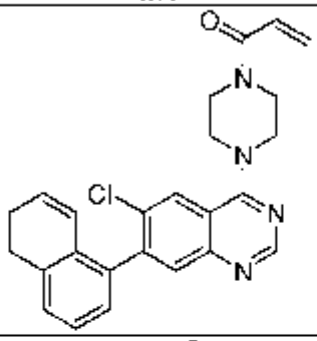
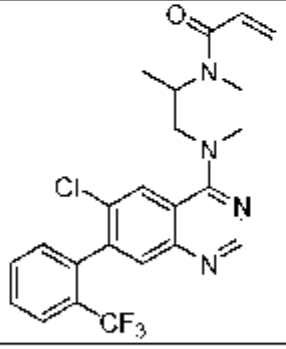
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
95		1-(4-(6-chloro-2-methyl-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	M	393.70
96		1-(3-(6-chloro-7-phenylquinazolin-4-ylamino)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	365.20
97		1-(4-(6-chloro-7-(2-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	409.7
98		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)benzamide	B	422.30
99		1-(4-(6-chloro-7-(2-isopropylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	421.35

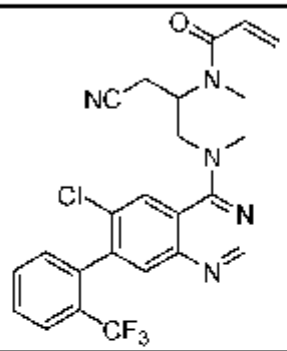
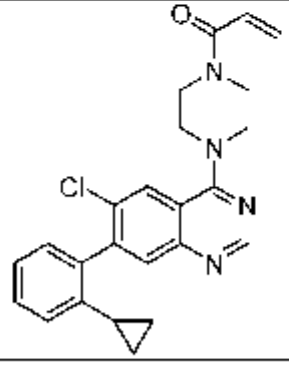
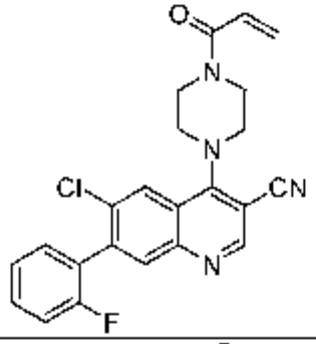
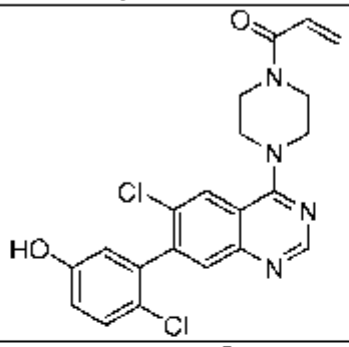
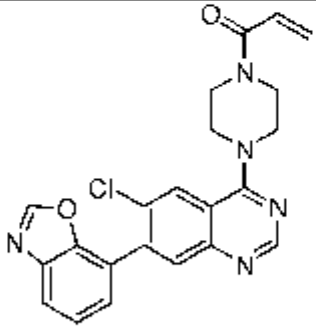
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
100		1-(4-(6-chloro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	447.80
101		1-(4-(6-chloro-7-(2,5-dichlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	447.25
102		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	447.30
103		1-(4-(6-chloro-7-(2-(methoxymethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	423.35
104		1-acryloyl-4-(6-chloro-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide	B	422.35

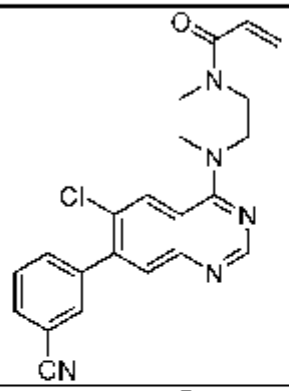
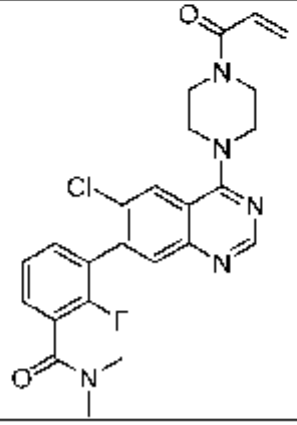
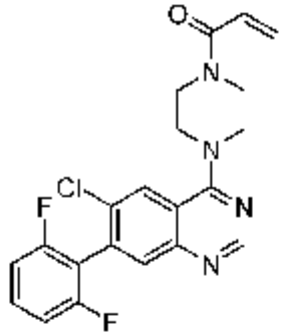
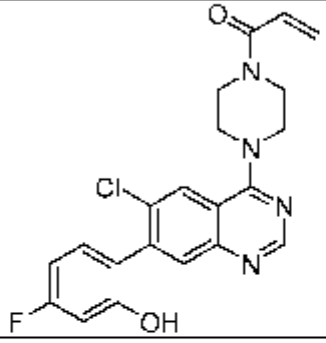
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
105		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)benzonitrile	B	405.20
106		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	B	437.30
107		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-ethylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	B	446.35
108		1-(4-(6-chloro-7-(2-(hydroxymethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	409.30
109		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	B	452.30

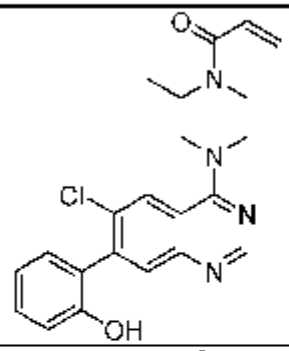
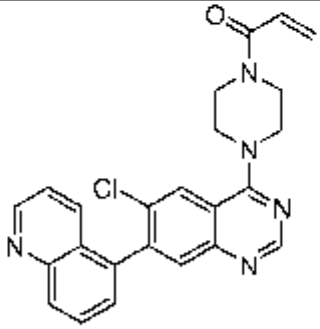
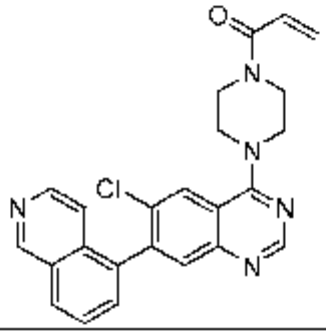
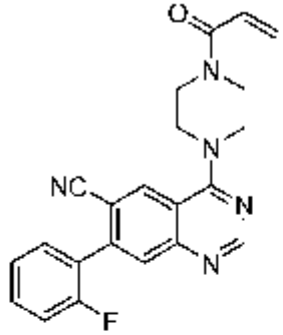
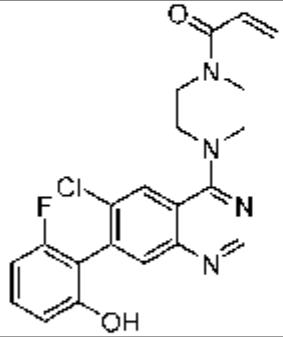
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
110		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	B	452.25
111		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	B	452.25
112		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	415.0
113		1-(4-(6-chloro-7-(2,5-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	415.10
114		1-(4-(6-chloro-7-(4-chloro-2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	431.05

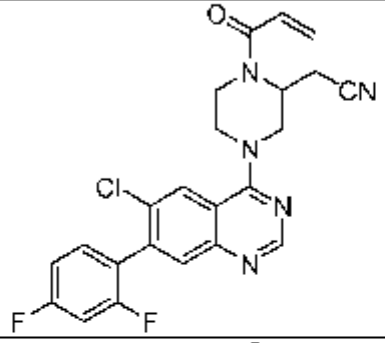
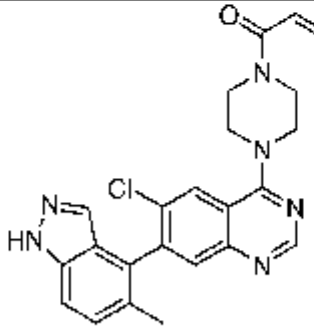
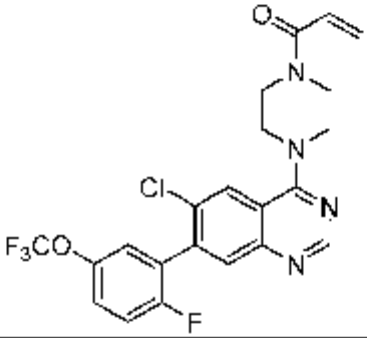
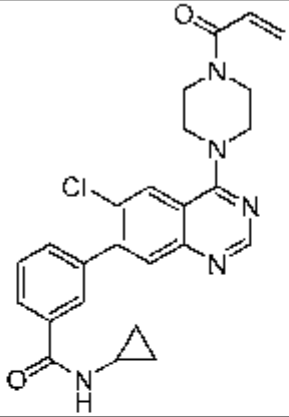
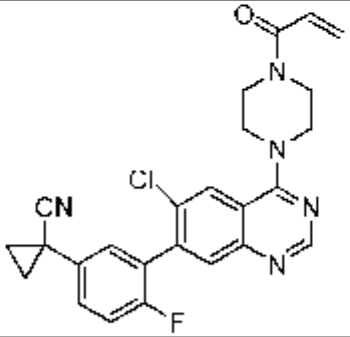
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
115		1-(4-(6-chloro-7-(5-chloro-2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	431.05
116		1-(4-(6-chloro-7-phenylquinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	409.25
117		1-(4-(6-chloro-7-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	429.35
118		1-(4-(6-chloro-7-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	429.30
119		1-(4-(6-chloro-7-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	465.35

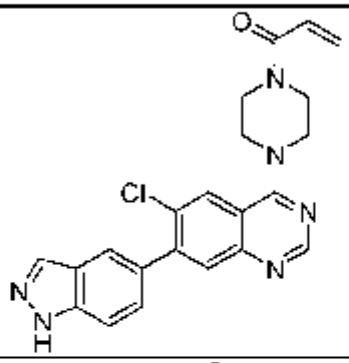
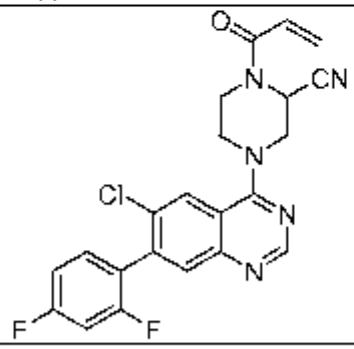
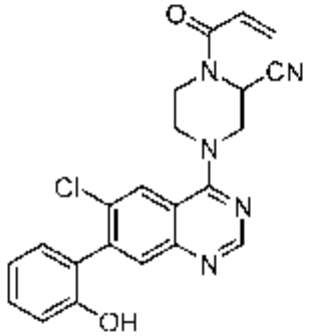
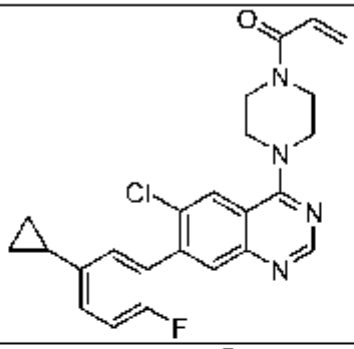
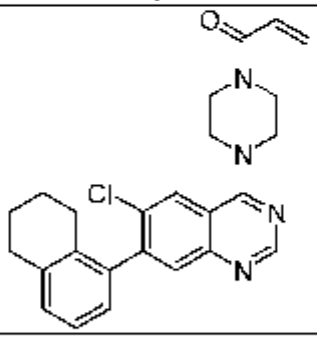
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
120		1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide	B	440.30
121		1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide	B	490.40
122		1-(4-(6-chloro-7-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	413.30
123		1-(4-(6-chloro-7-(naphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	429.35
124		1-(4-(6-chloro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	461.35

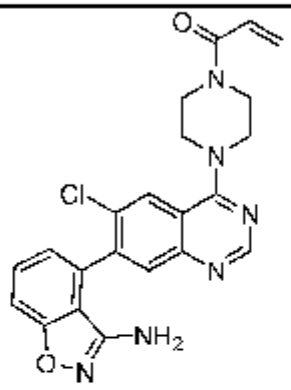
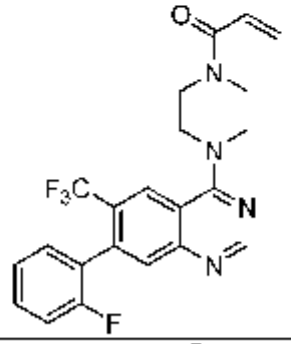
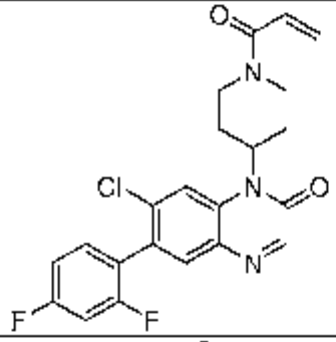
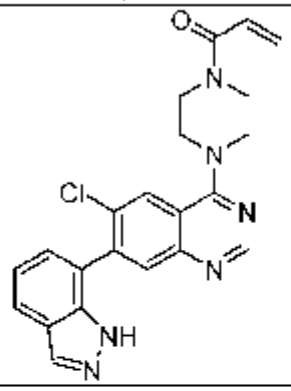
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
125		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	B	486.40
126		1-(4-(6-chloro-7-(2-cyclopropylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	419.20
127		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinoline-3-carbonitrile	G	421.30
128		1-(4-(6-chloro-7-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	430.10
129		1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	420.10

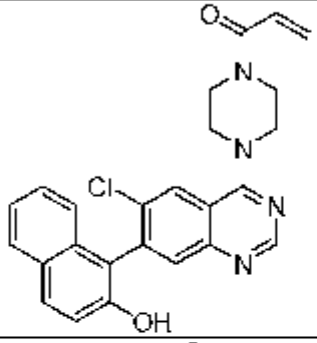
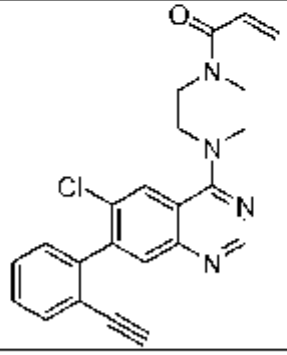
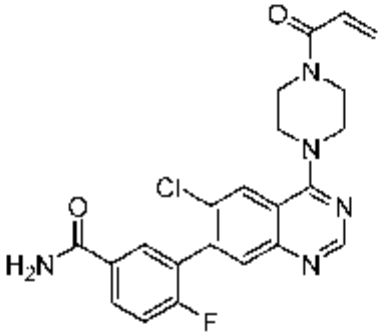
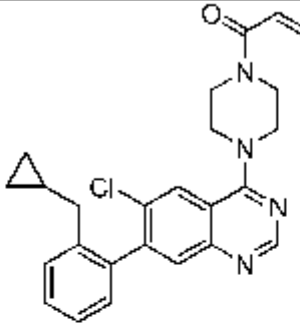
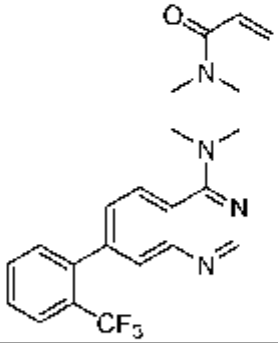
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
130		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)benzonitrile	B	404.10
131		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-2-fluoro-N,N-dimethylbenzamide	B	468.10
132		1-(4-(6-chloro-7-(2,6-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	415.3
133		1-(4-(6-chloro-7-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	413.30

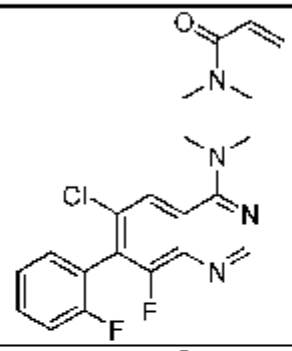
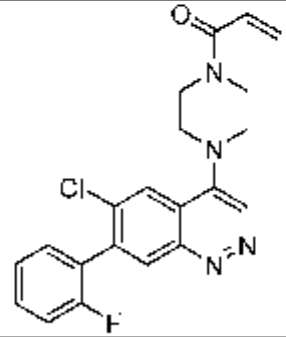
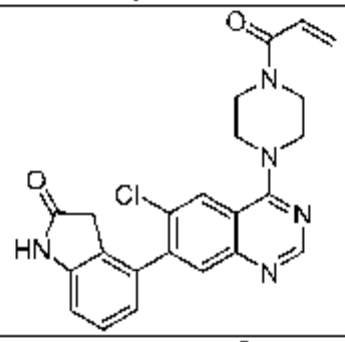
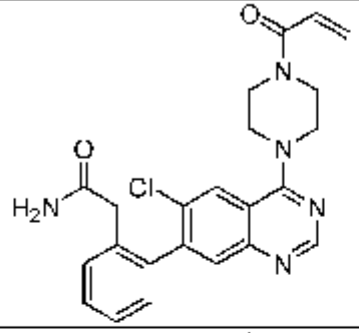
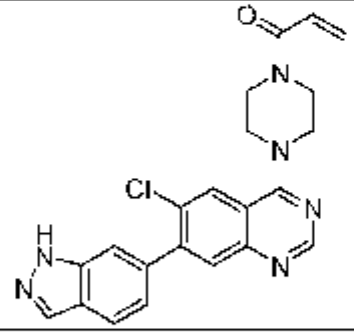
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
134		1-(4-(6-chloro-7-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	409.30
135		1-(4-(6-chloro-7-(quinolin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	430.30
136		1-(4-(6-chloro-7-(isoquinolin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	430.35
137		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-fluorophenyl)quinazoline-6-carbonitrile	B	388.30
138		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	413.25

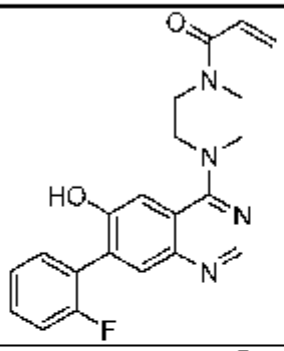
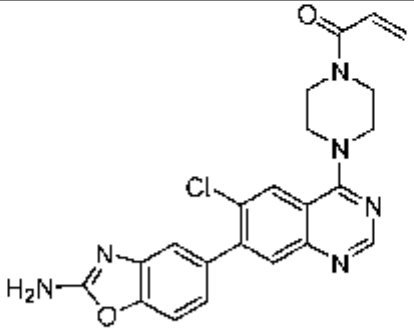
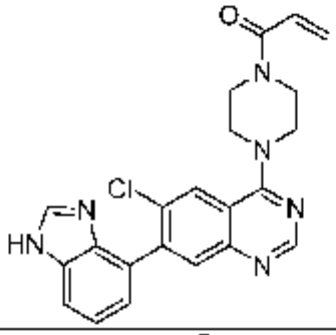
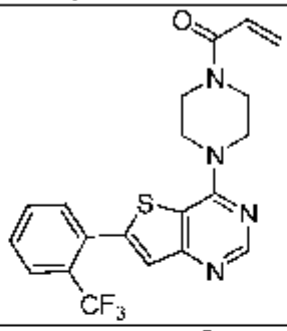
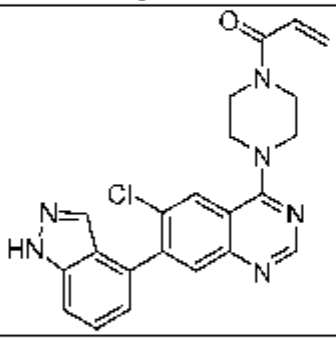
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
139		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	B	454.30
140		1-(4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	433.15
141		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	481.10
142		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-N-cyclopropylbenzamide	B	462.20
143		1-(3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-4-fluorophenyl)cyclopropanecarbonitrile	B	462.10

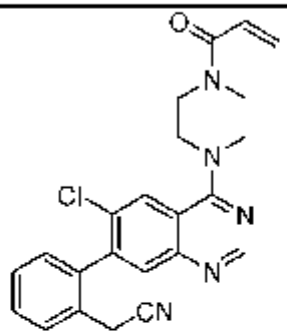
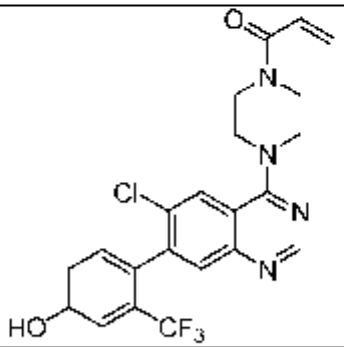
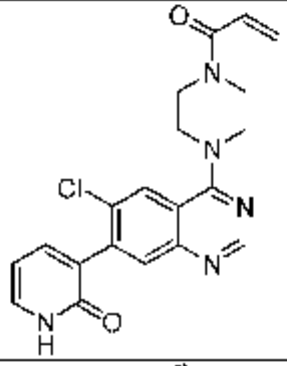
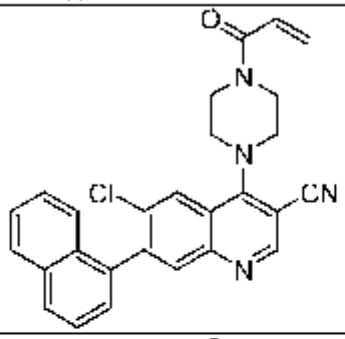
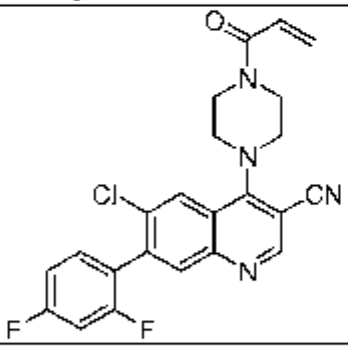
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
144		1-(4-(6-chloro-7-(1H-indazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	419.25
145		1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	B	440.30
146		1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile	B	420.25
147		1-(4-(6-chloro-7-(5-cyclopropyl-2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	437.10
148		1-(4-(6-chloro-7-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	433.20

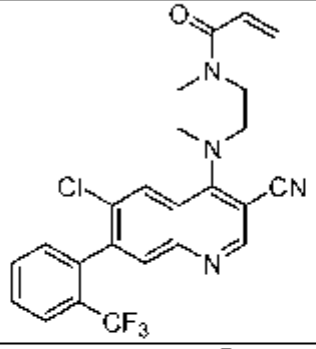
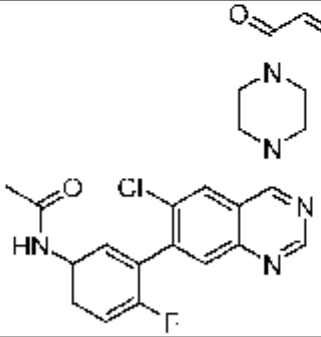
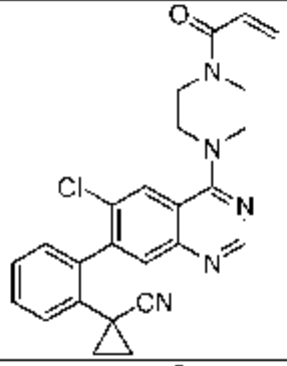
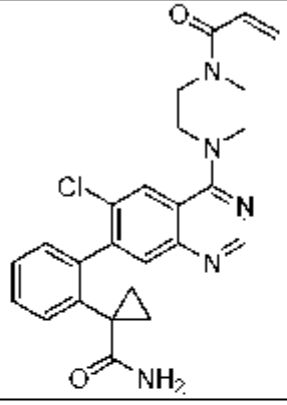
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
149		1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	435.30
150		1-(4-(7-(2-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	R	431.30
151		1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-7-chloro-6-(2,4-difluorophenyl)quinoxalin-2(1H)-one	S	430.30
152		1-(4-(6-chloro-7-(1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	419.30

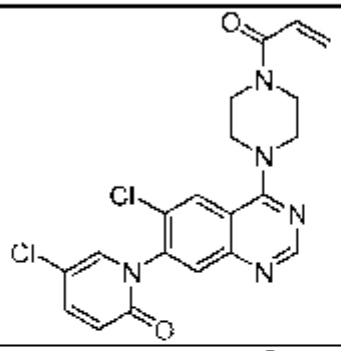
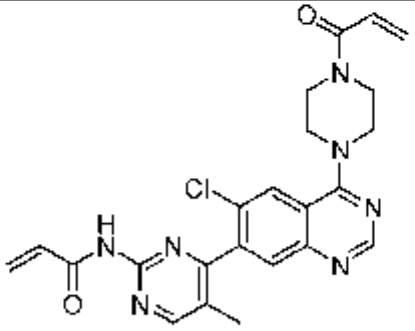
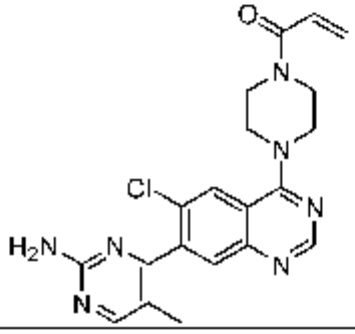
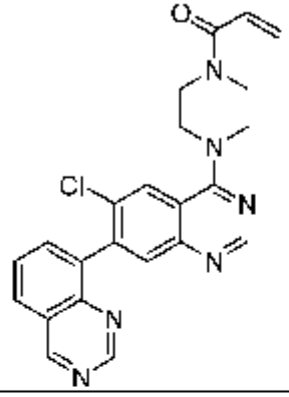
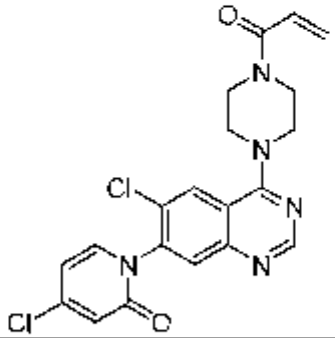
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
153		1-(4-(6-chloro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	445.10
154		1-(4-(6-chloro-7-(2-ethynylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	403.25
155		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-4-fluorobenzamide	B	440.25
156		1-(4-(6-chloro-7-(2-(cyclopropylmethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	433.35
157		1-(4-(7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	413.10

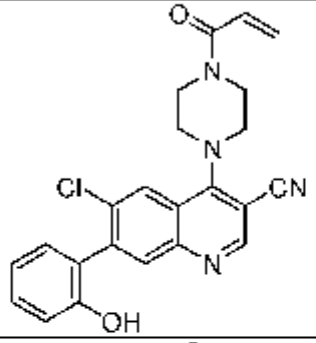
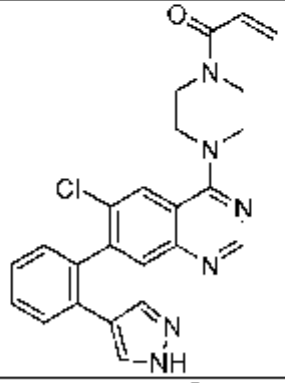
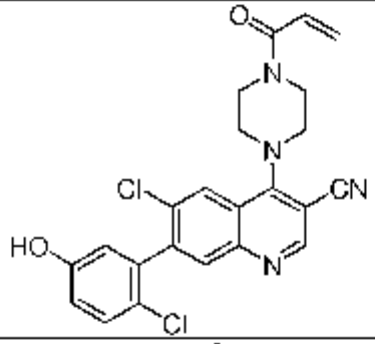
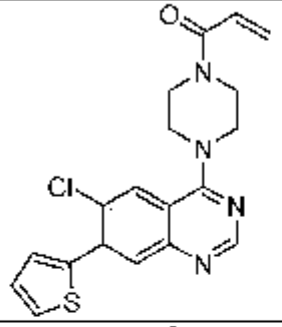
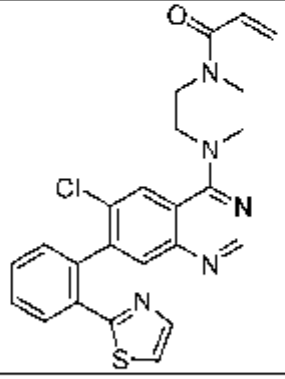
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
158		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	415.25
159		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	N	397.25
160		4-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)indolin-2-one	B	434.25
161		2-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)phenyl)acetamide	B	436.1
162		1-(4-(6-chloro-7-(1H-indazol-6-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	419.3

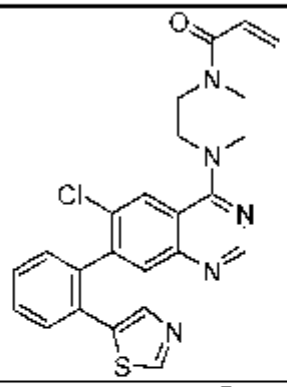
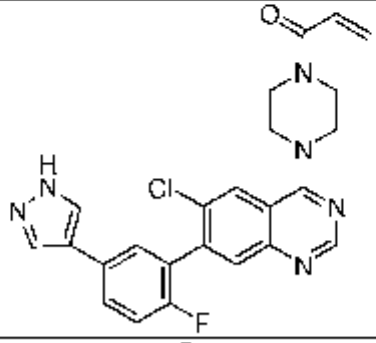
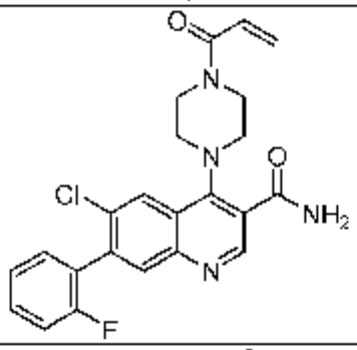
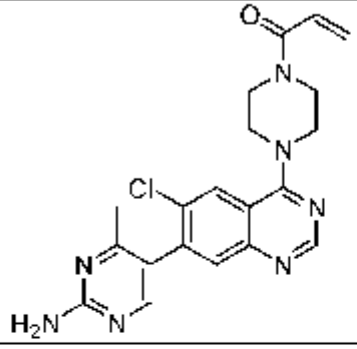
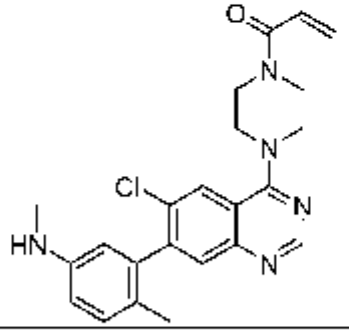
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
163		1-(4-(7-(2-fluorophenyl)-6-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	A	379.25
164		1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	435.25
165		1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	419.30
166		1-(4-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	H	419.10
167		1-(4-(6-chloro-7-(1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	419.30

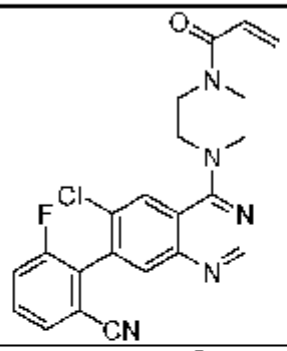
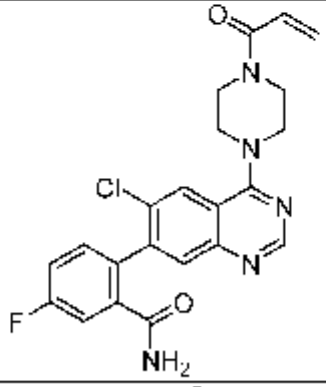
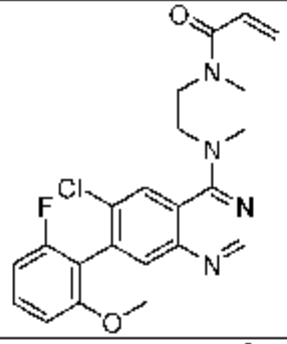
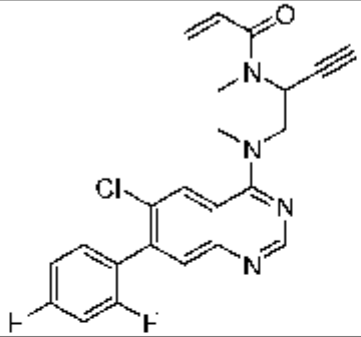
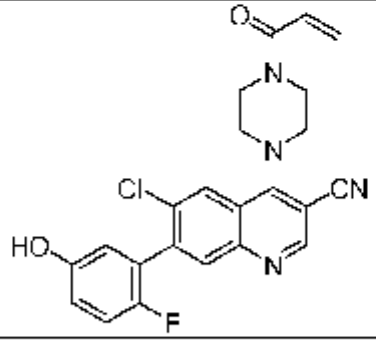
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
168		2-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)phenyl)acetonitrile	B	418.1
169		1-(4-(6-chloro-7-(4-hydroxy-2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	463.30
170		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)pyridin-2(1H)-one	B	396.25
171		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(naphthalen-1-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	453.30
172		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	439.25

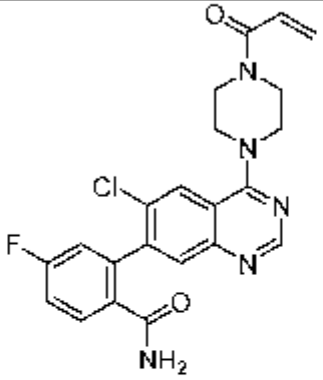
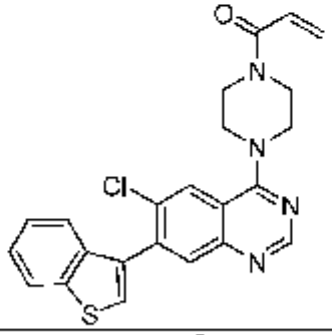
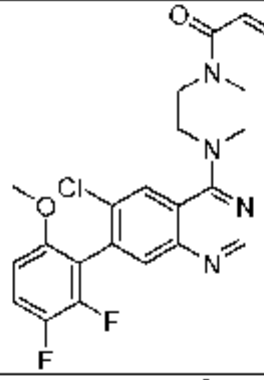
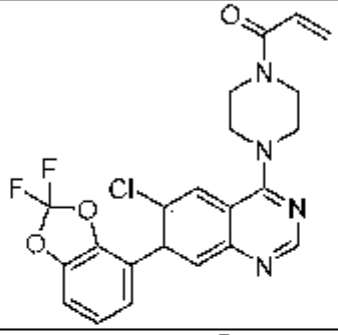
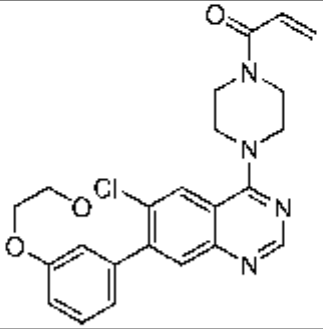
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
173		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	471.35
174		N-(3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-4-fluorophenyl)acetamide	B	454.10
175		1-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)phenyl)cyclopropanecarbonitrile	B	444.1
176		1-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)phenyl)cyclopropanecarboxamide	B	462.2

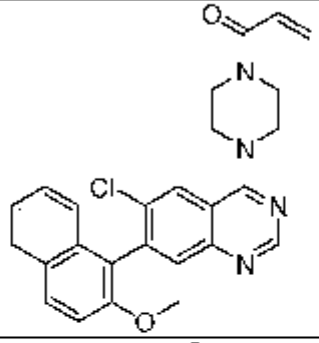
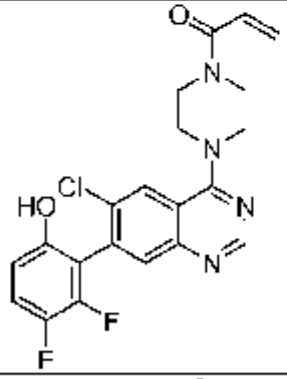
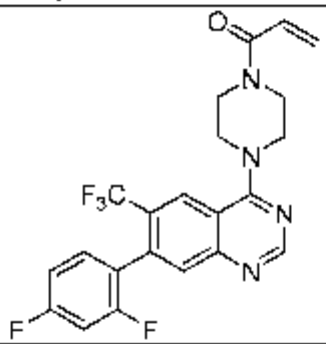
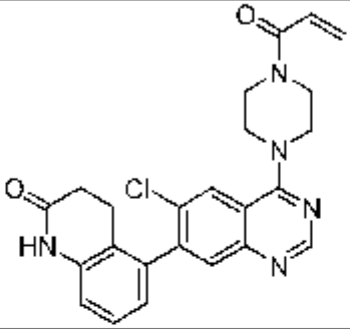
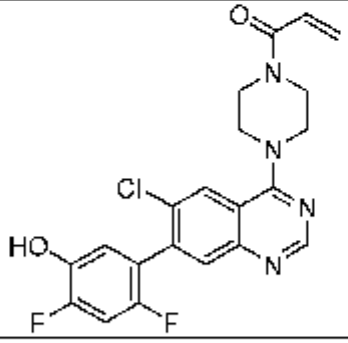
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
177		1-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-chloropyridin-2(1H)-one	T	430.20
178		N-(4-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl)acrylamide	B	464.10
179		1-(4-(7-(2-amino-5-methylpyrimidin-4-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	410.10
180		1-(4-(6-chloro-7,8'-biquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	431.10
181		1-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-4-chloropyridin-2(1H)-one	T	430.10

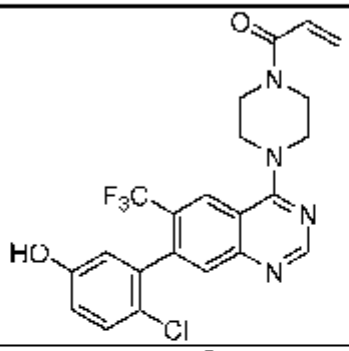
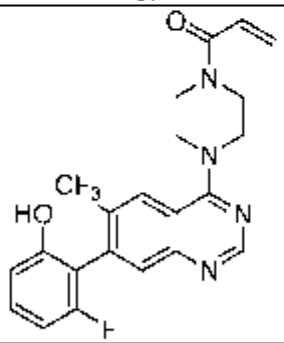
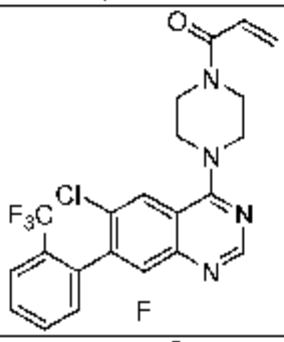
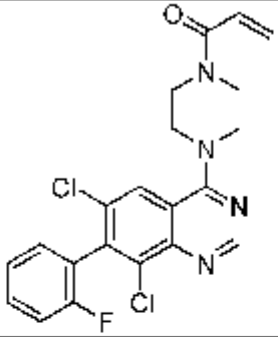
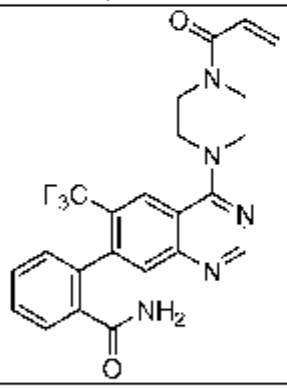
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
182		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-hydroxyphenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	419.15
183		1-(4-(7-(2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	445.20
184		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	453.15
185		1-(4-(6-chloro-7-(thiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	385.10
186		1-(4-(6-chloro-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	U	462.25

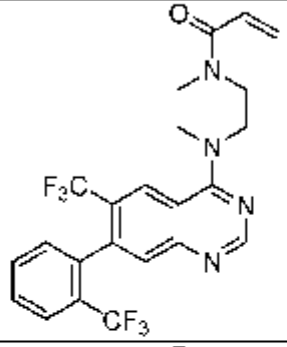
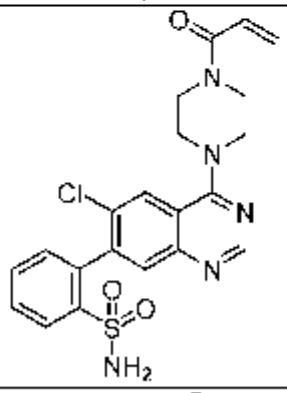
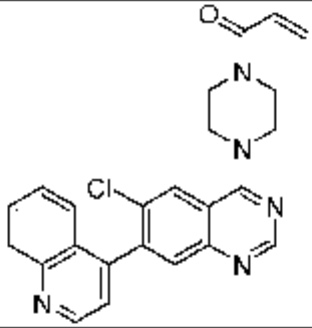
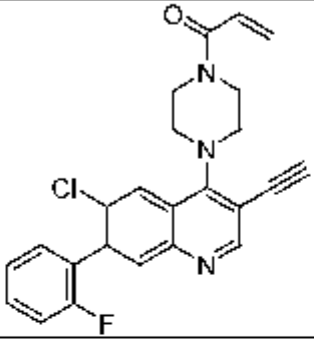
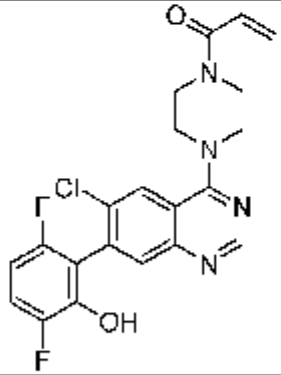
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
187		1-(4-(6-chloro-7-(2-(thiazol-5-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	C	462.25
188		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	463.20
189		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinoline-3-carboxamide	P	439.60
190		1-(4-(7-(2-amino-4-methylpyrimidin-5-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	410.10
191		1-(4-(6-chloro-7-(2-methyl-5-(methylamino)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	422.20

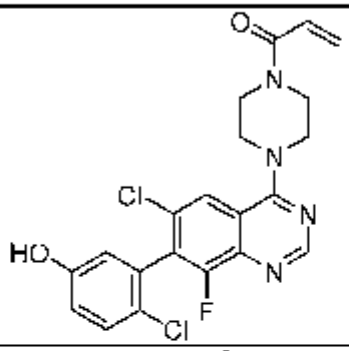
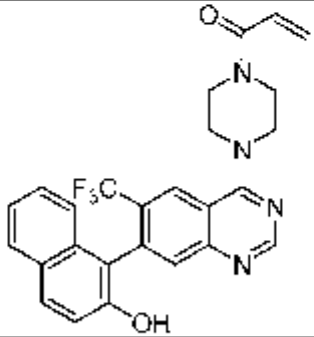
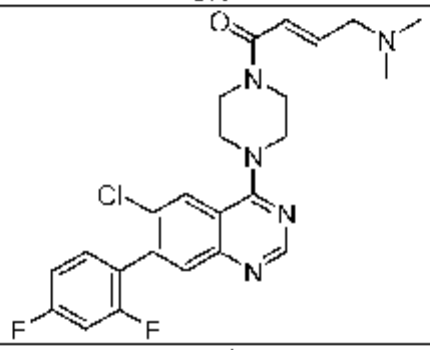
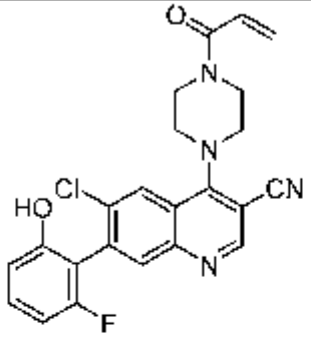
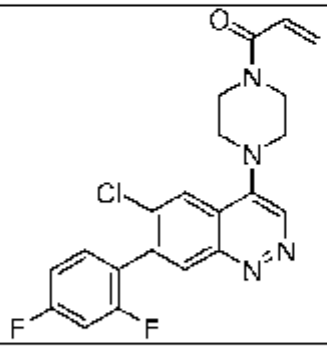
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
192		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-3-fluorobenzonitrile	B	422.10
193		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-fluorobenzamide	B	440.20
194		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	427.15
195		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-ethynylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	439.15
196		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-fluoro-5-hydroxyphenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	437.15

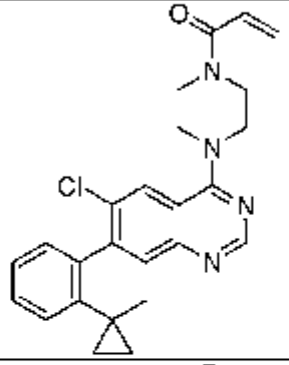
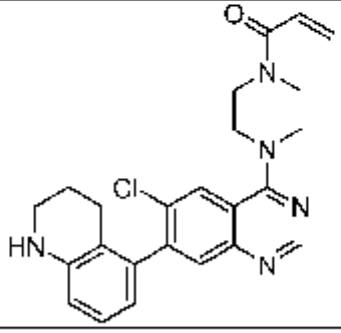
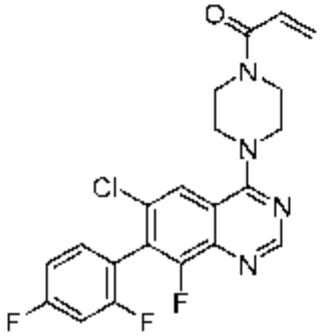
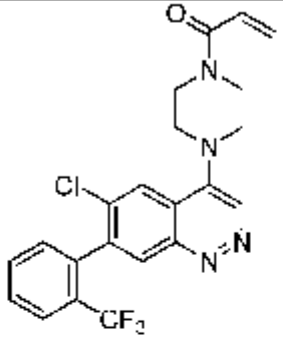
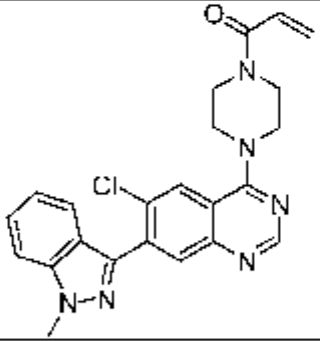
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
197		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-4-fluorobenzamide	B	440.20
198		1-(4-(7-(benzo[b]thiophen-3-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	435.15
199		1-(4-(6-chloro-7-(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	445.1
200		1-(4-(6-chloro-7-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	459.10
201		1-(4-(6-chloro-7-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	437.1

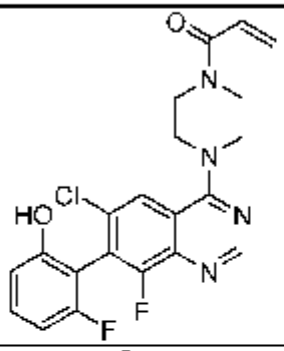
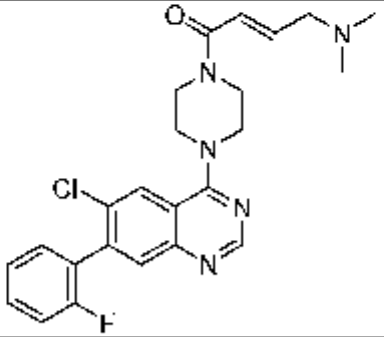
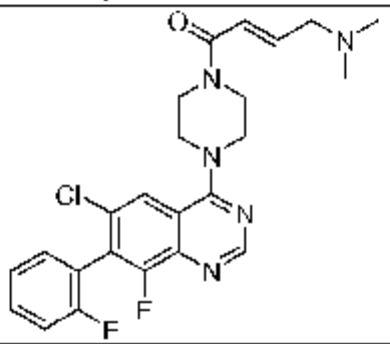
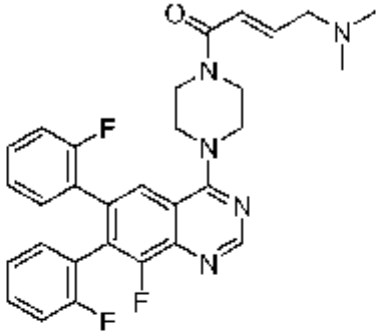
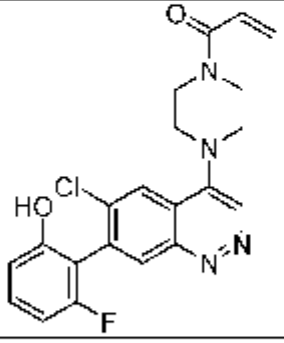
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
202		1-(4-(6-chloro-7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	459.15
203		1-(4-(6-chloro-7-(2,3-difluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	431.10
204		1-(4-(7-(2,4-difluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	449.15
205		5-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one	B	448.15
206		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluoro-5-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	C	431.10

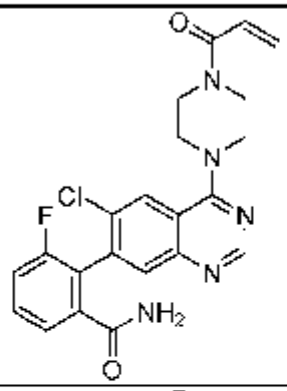
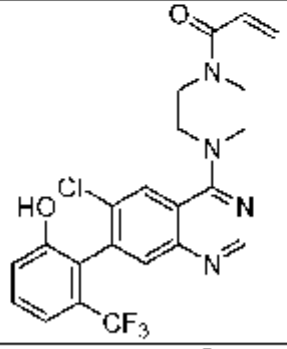
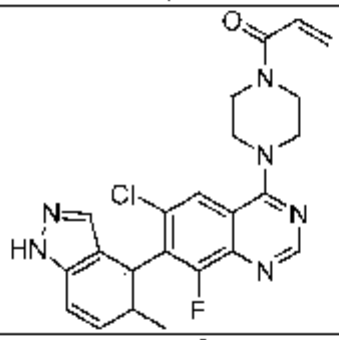
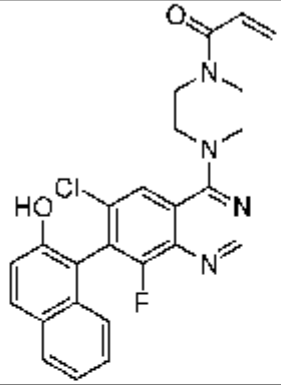
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
207		1-(4-(7-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	R	463.15
208		1-(4-(7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	R	447.20
209		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	465.15
210		1-(4-(6,8-dichloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	R	431.10
211		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-7-yl)benzamide	R	456.15

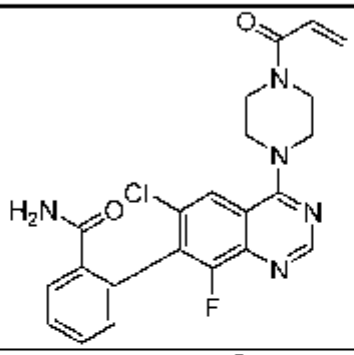
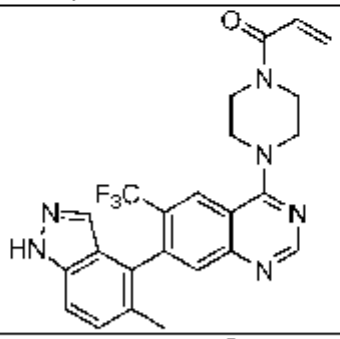
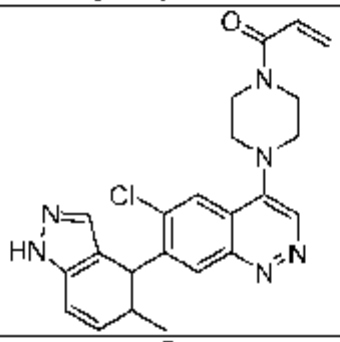
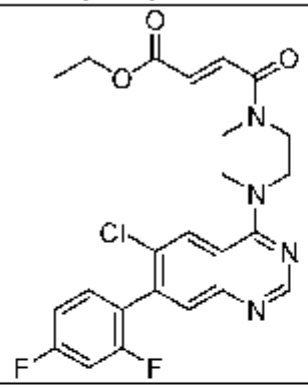
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
212		1-(4-(6-(trifluoromethyl)-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	R	481.20
213		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)benzenesulfonamide	B	458.10
214		1-(4-(6-chloro-7-(quinolin-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	430.10
215		1-(4-(6-chloro-3-ethynyl-7-(2-fluorophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	G	430.10
216		1-(4-(6-chloro-7-(3,6-difluoro-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	U	431.15

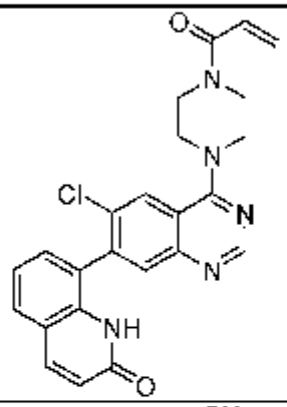
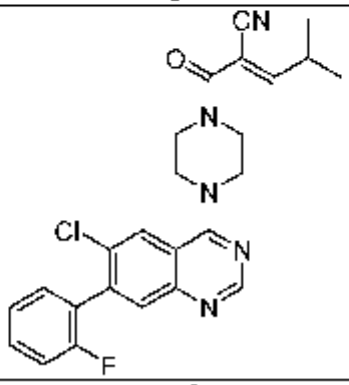
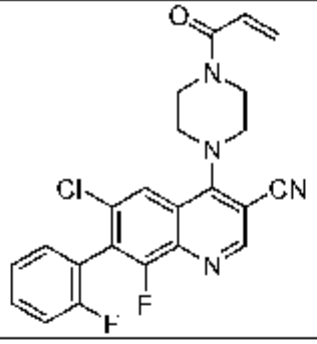
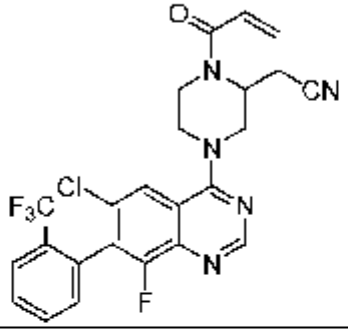
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
217		1-(4-(6-chloro-7-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	447.05
218		1-(4-(7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	R	479.20
219		(E)-1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	O	472.10
220		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	437.15
221		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	N	415.10

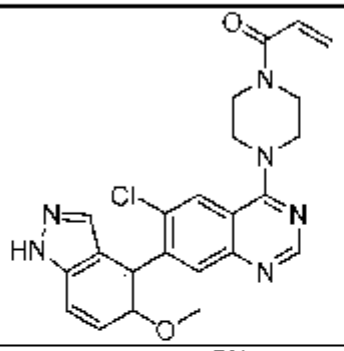
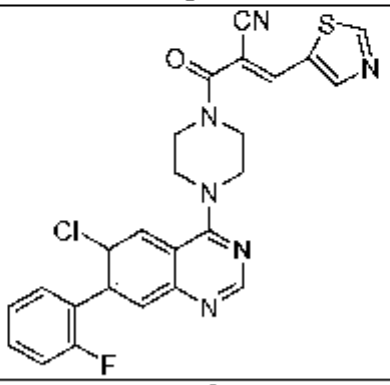
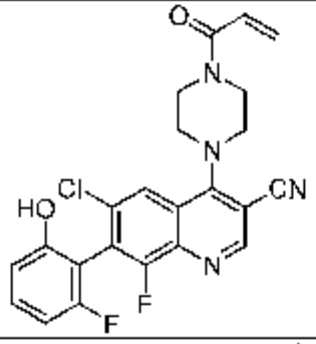
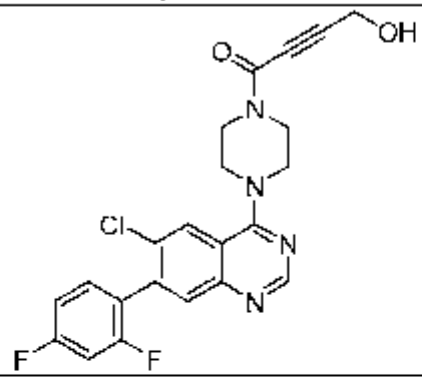
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
222		1-(4-(6-chloro-7-(2-(1-methylcyclopropyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	433.20
223		1-(4-(6-chloro-7-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	434.15
224		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	433.10
225		1-(4-(6-chloro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	N	447.05
226		1-(4-(6-chloro-7-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	433.05

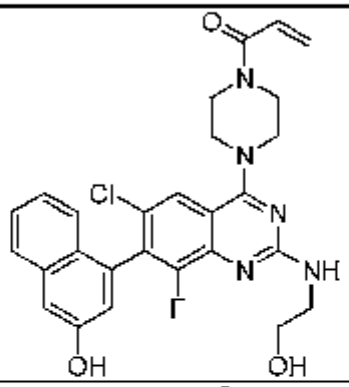
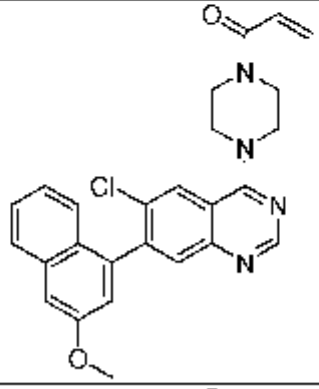
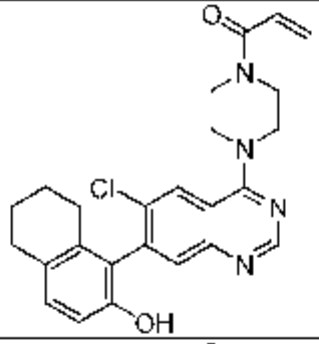
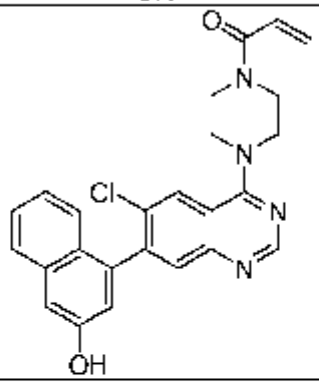
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
227		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	431.05
228		(E)-1-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	B	454.15
229		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	O	472.15
230		(E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(8-fluoro-6,7-bis(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-one	O	532.25
231		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	N	413.10

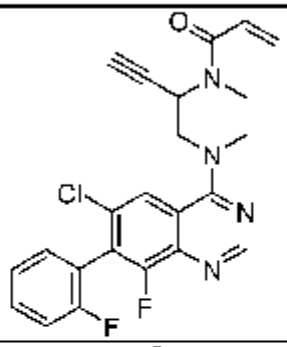
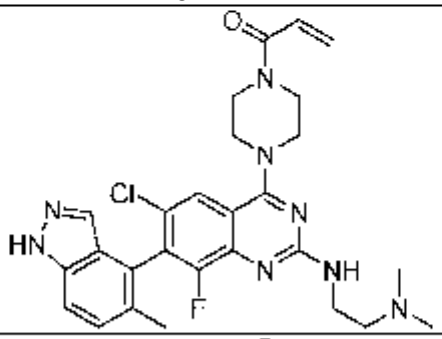
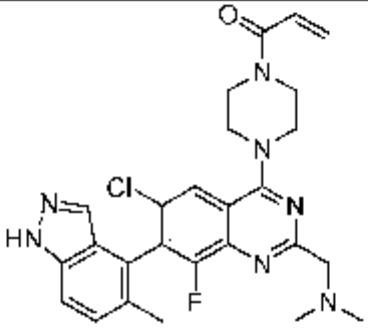
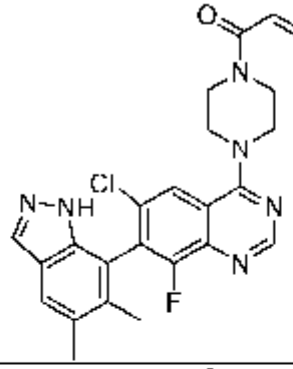
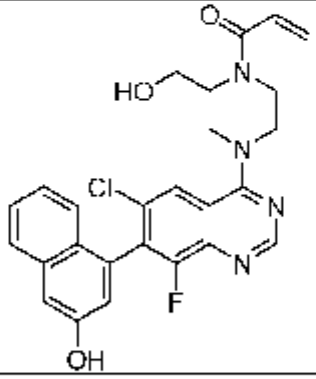
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
232		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-3-fluorobenzamide	Q	440.10
233		1-(4-(6-chloro-7-(2-hydroxy-6-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	463.10
234		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	451.1
235		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	463.10

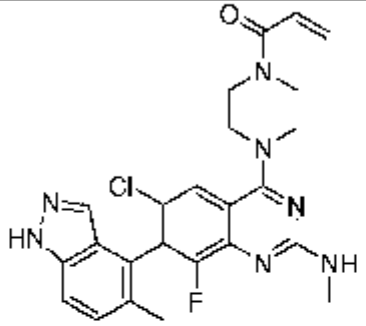
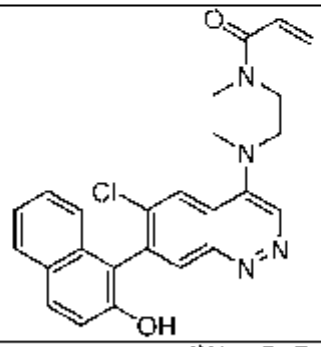
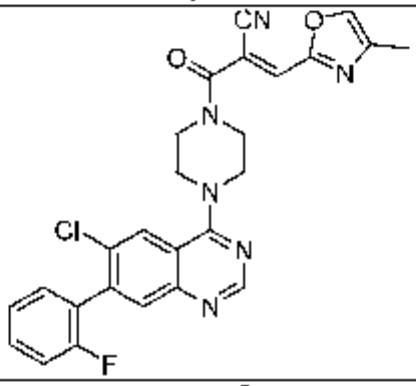
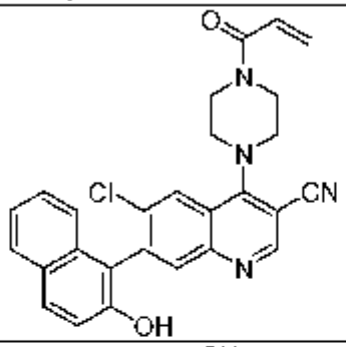
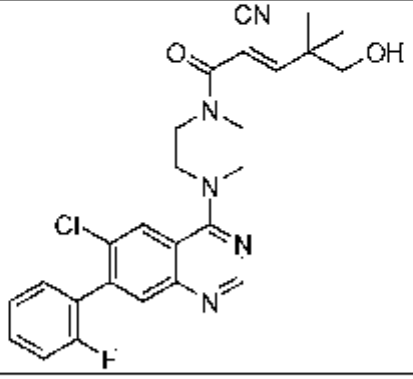
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
236		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoroquinazolin-7-yl)benzamide	O	440.10
237		1-(4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	R	467.20
238		1-(4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	N	433.10
239		(E)-ethyl 4-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enoate	O	487.10

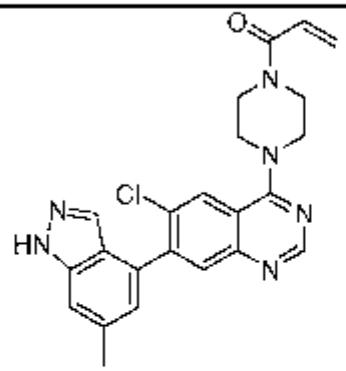
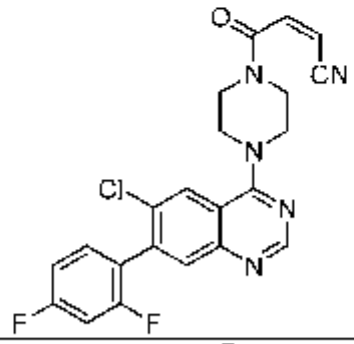
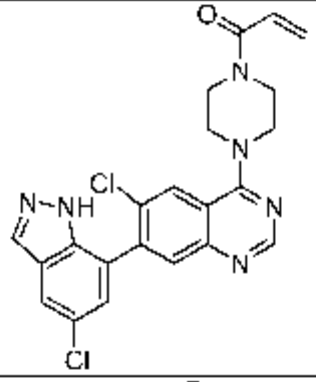
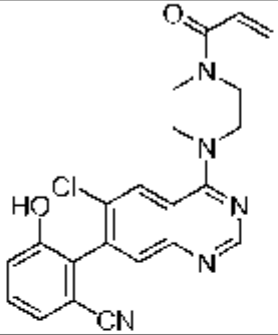
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
240		8-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)quinolin-2(1H)-one	U	446.10
241		(E)-2-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carbonyl)-4-methylpent-2-enenitrile	B	464.10
242		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluorophenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	439.10
243		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	O	504.10

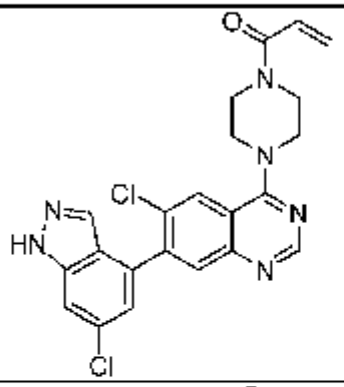
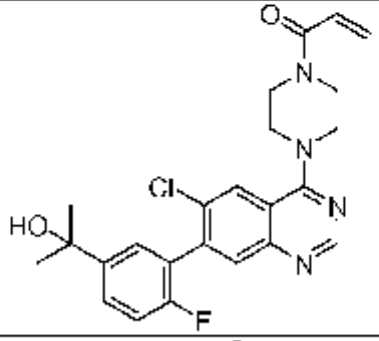
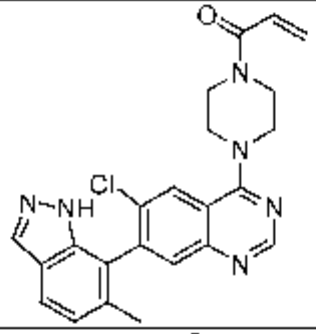
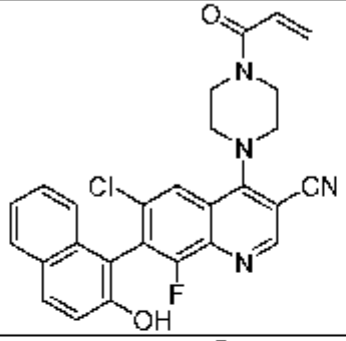
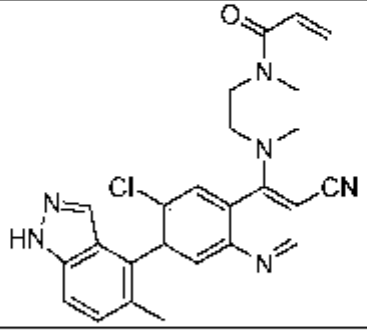
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
244		1-(4-(6-chloro-7-(5-methoxy-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	449.10
245		(E)-2-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carbonyl)-3-(thiazol-5-yl)acrylonitrile	B	505.10
246		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	455.15
247		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-hydroxybut-2-yn-1-one	B	443.1

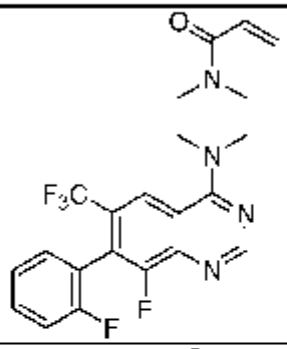
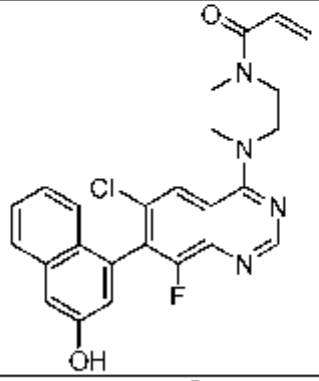
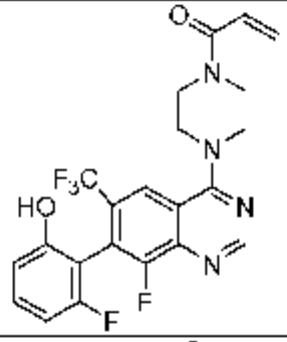
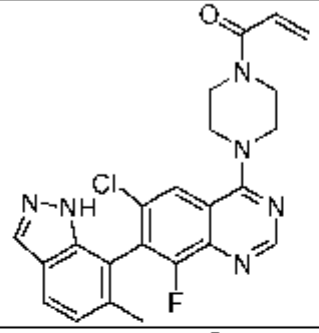
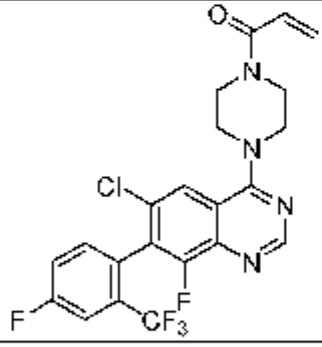
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
248		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-2-(2-hydroxyethylamino)-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	522.30
249		1-(4-(6-chloro-7-(3-methoxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	459.1
250		1-(4-(6-chloro-7-(2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AF	449.10
251		1-(4-(6-chloro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	P	445.10

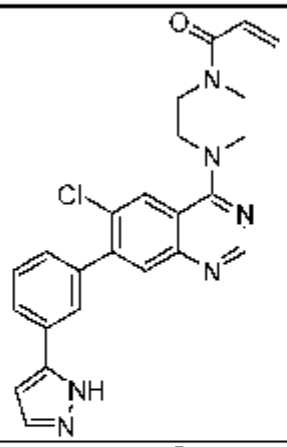
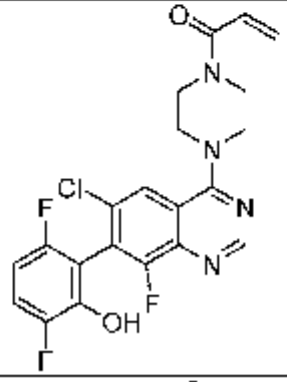
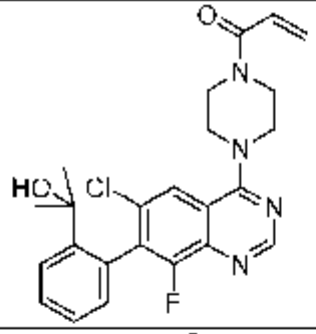
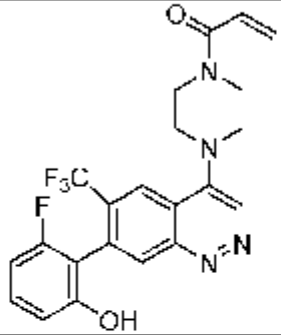
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
252		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-ethynylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	439.10
253		1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	537.4
254		1-(4-(6-chloro-2-((dimethylamino)methyl)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AD	508.3
255		1-(4-(6-chloro-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-7-yl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	465.1
256		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	493.3

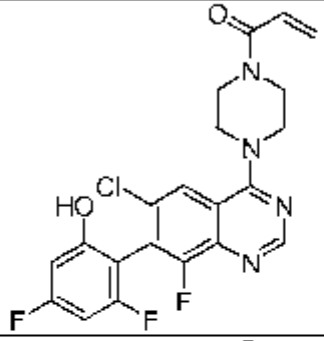
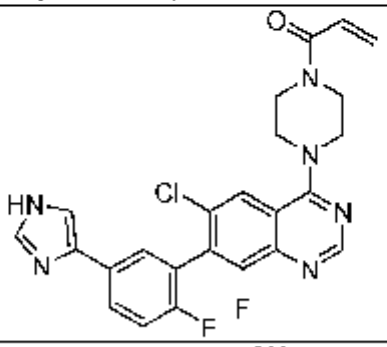
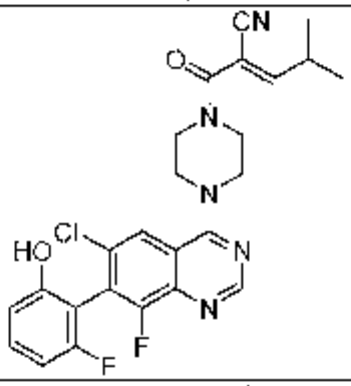
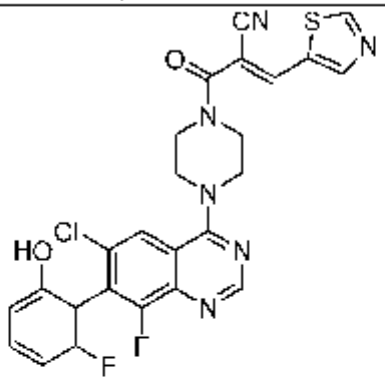
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
257		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(methylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	480.2
258		1-(4-(6-chloro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	N	445.1
259		(E)-2-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carbonyl)-3-(4-methyloxazol-2-yl)acrylonitrile	B	503.2
260		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	469.1
261		(E)-2-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carbonyl)-5-hydroxy-4,4-dimethylpent-2-enenitrile	B	494.4

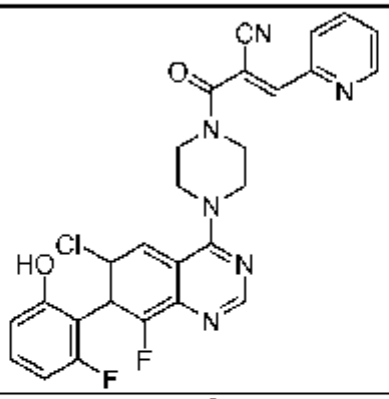
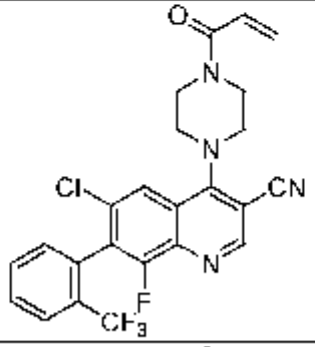
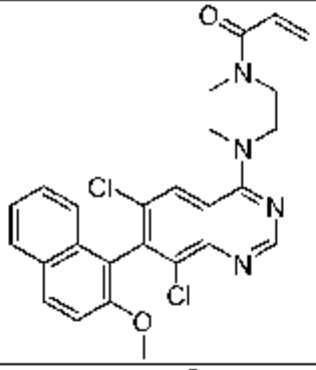
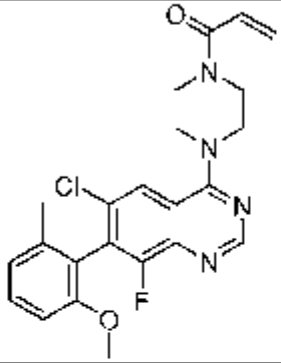
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
262		1-(4-(6-chloro-7-(6-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AF	494.3
263		(Z)-4-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enenitrile	B	440.1
264		1-(4-(6-chloro-7-(5-chloro-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AF	454.1
265		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-3-hydroxybenzonitrile	AF	420.1

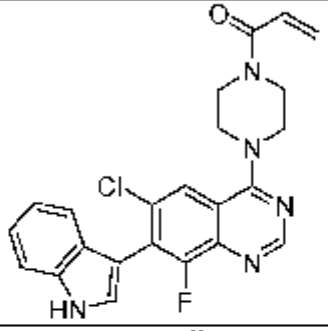
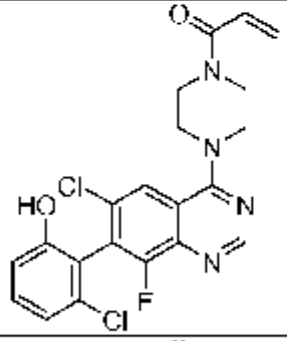
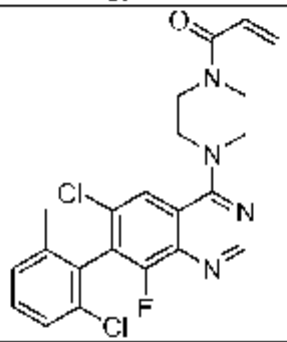
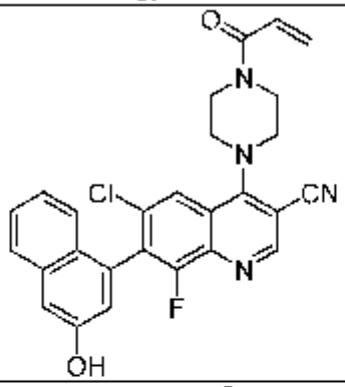
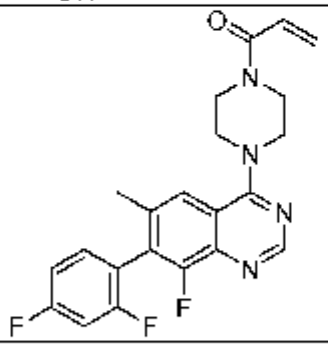
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
266		1-(4-(6-chloro-7-(6-chloro-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	453.1
267		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	455.1
268		1-(4-(6-chloro-7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AF	433.2
269		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	487.1
270		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	457.1

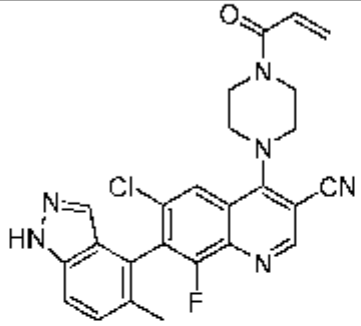
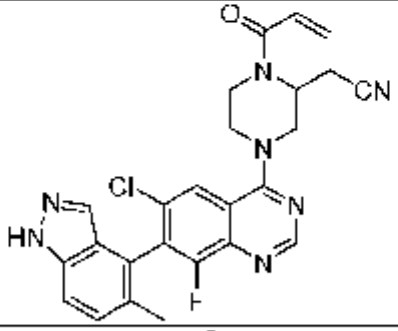
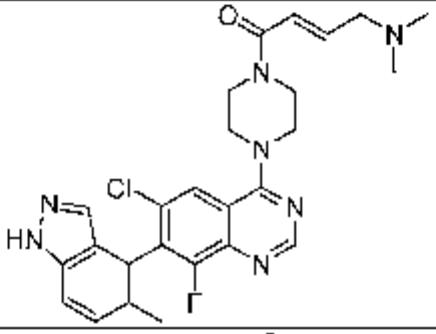
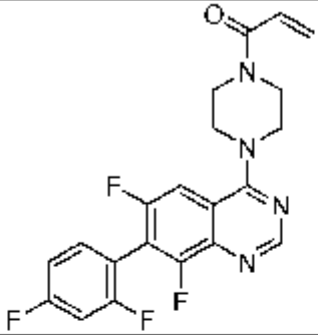
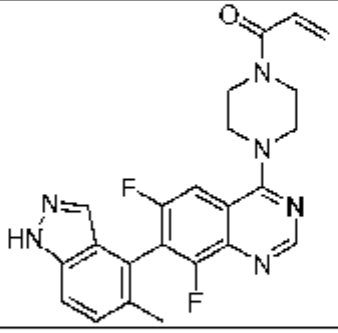
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
271		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	W	449.2
272		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	463.2
273		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	W	465.2
274		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	451.2
275		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	483.2

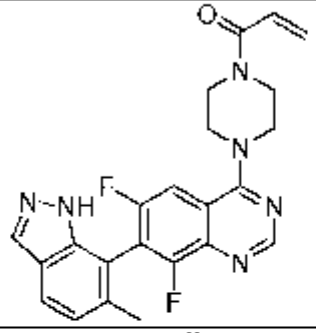
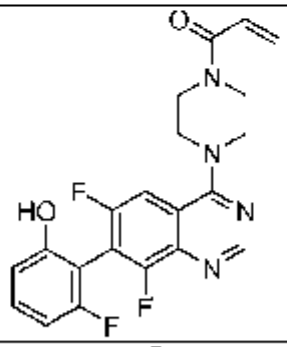
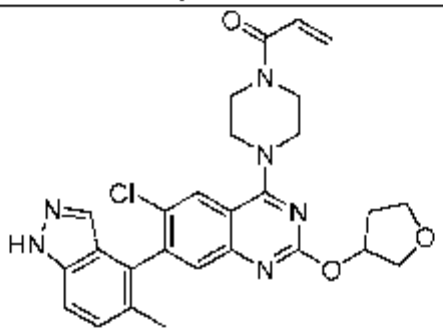
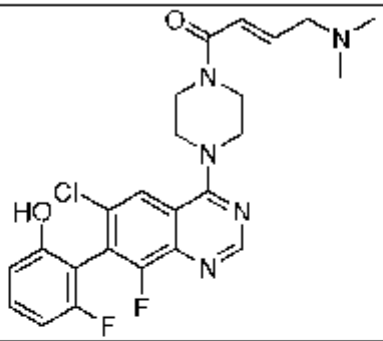
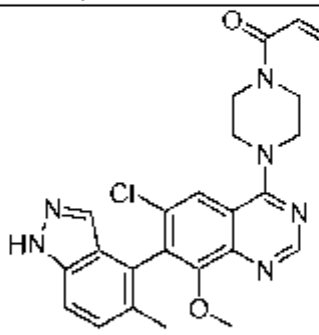
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
276		1-(4-(7-(3-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	445.2
277		1-(4-(6-chloro-7-(3,6-difluoro-2-hydroxyphenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	449.1
278		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	455.2
279		1-(4-(7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	X	447.2

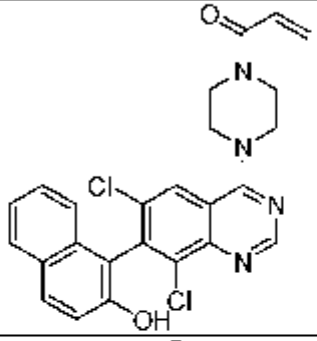
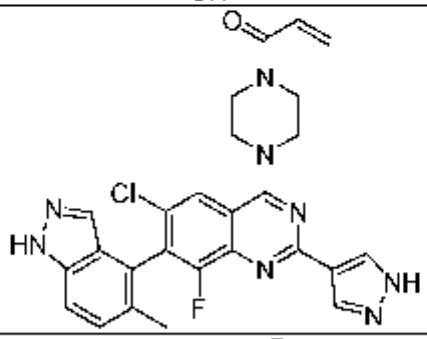
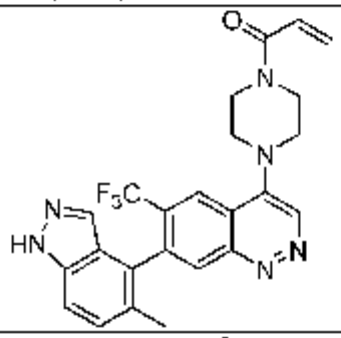
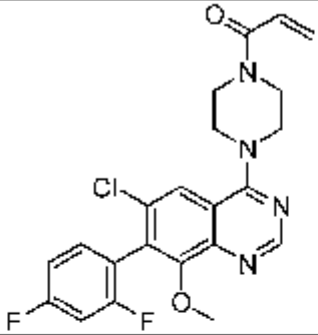
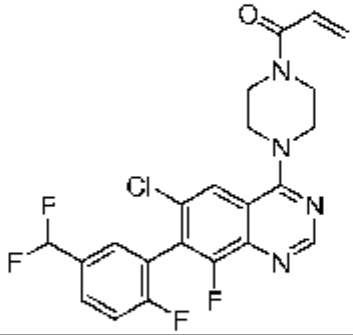
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
280		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluoro-6-hydroxyphenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	449.1
281		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-5-(1H-imidazol-4-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	481.2
282		(E)-2-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carbonyl)-4-methylpent-2-enenitrile	O	498.2
283		(E)-2-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carbonyl)-3-(thiazol-5-yl)acrylonitrile	O	539.2

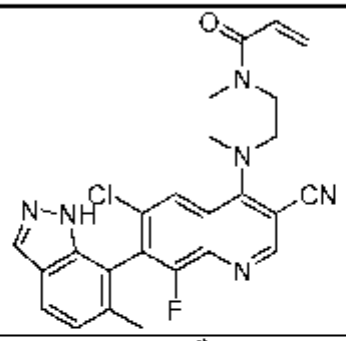
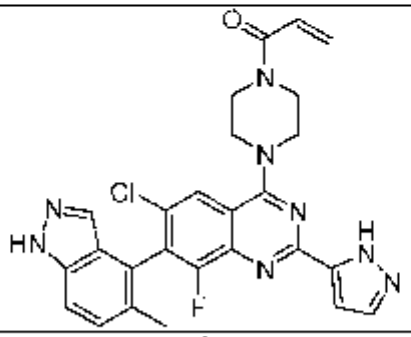
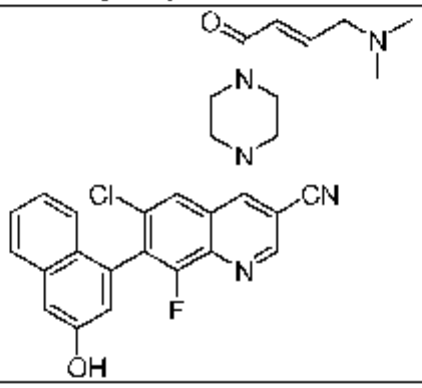
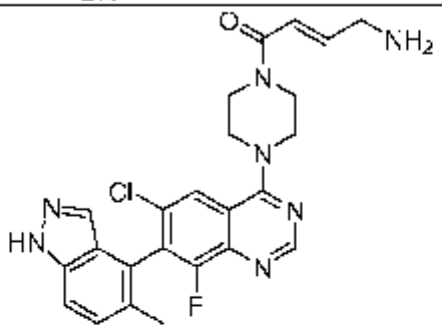
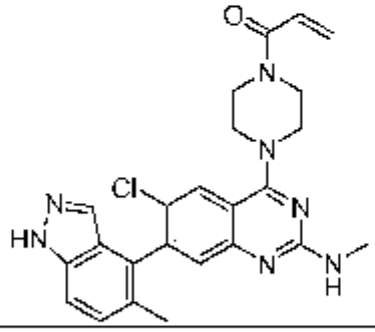
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
284		(E)-2-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carbonyl)-3-(pyridin-2-yl)acrylonitrile	O	533.2
285		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinoline-3-carbonitrile	P	489.2
286		1-(4-(6,8-dichloro-7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	V	494.1
287		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-methoxy-6-methylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	441.2

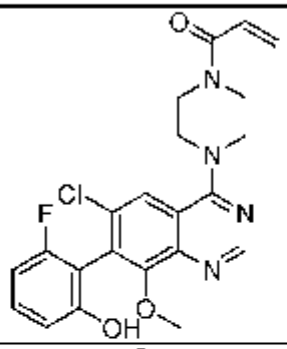
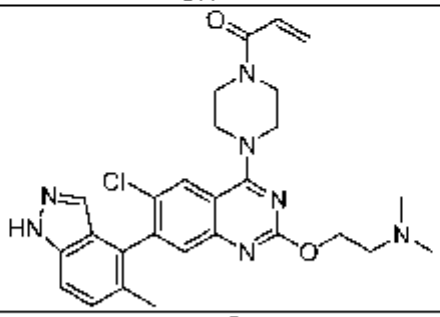
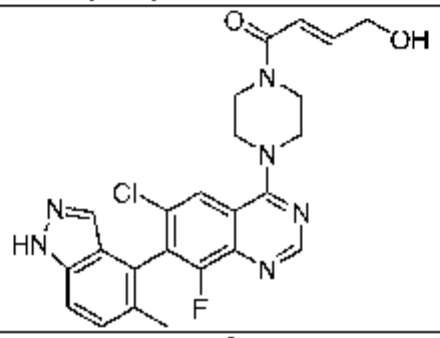
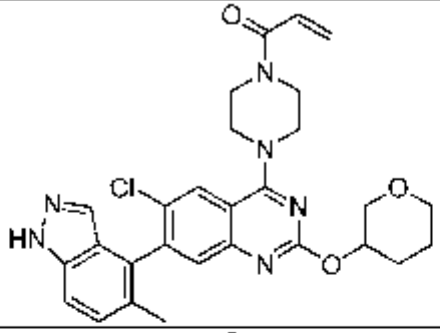
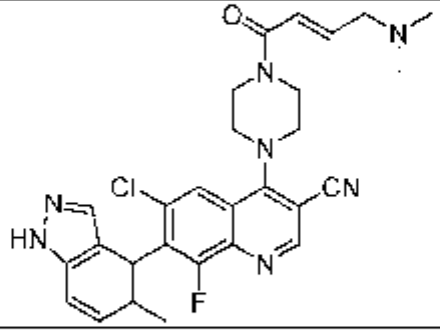
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
288		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(1H-indol-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	436.1
289		1-(4-(6-chloro-7-(2-chloro-6-hydroxyphenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	448.0
290		1-(4-(6-chloro-7-(2-chloro-6-methylphenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	427.1
291		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	487.1
292		1-(4-(7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoro-6-methylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AJ	413.2

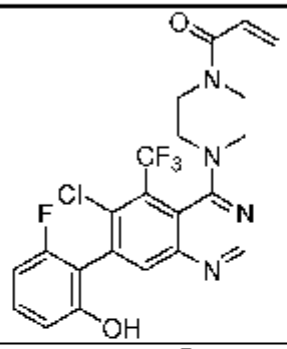
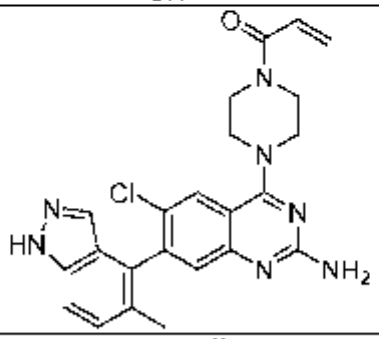
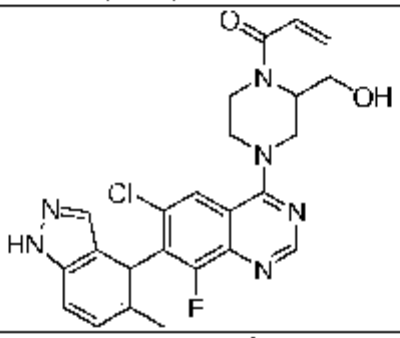
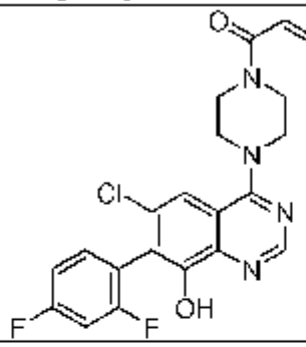
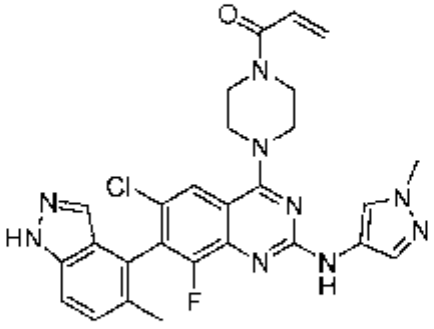
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
293		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	475.2
294		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile	O	490.2
295		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	O	508.2
296		1-(4-(7-(2,4-difluorophenyl)-6,8-difluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Y	417.22
297		1-(4-(6,8-difluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Y	435.3

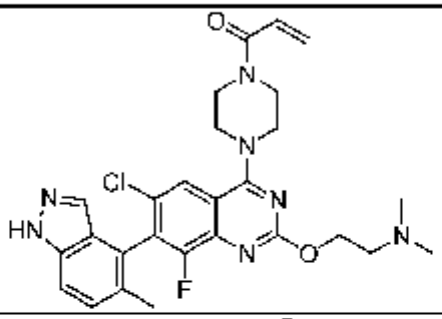
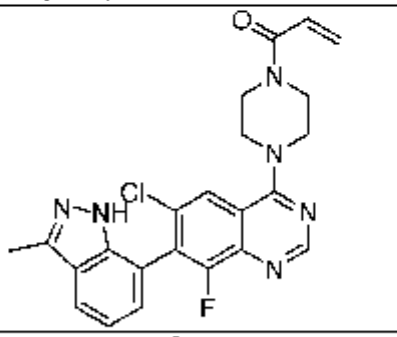
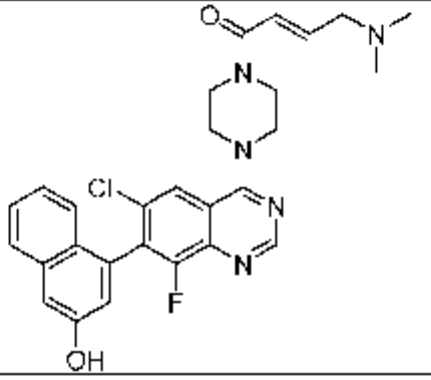
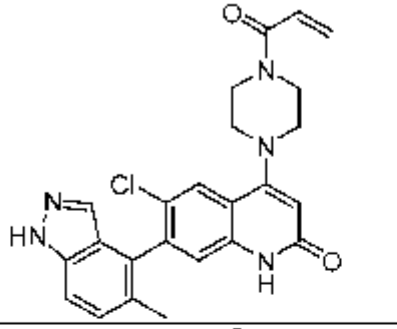
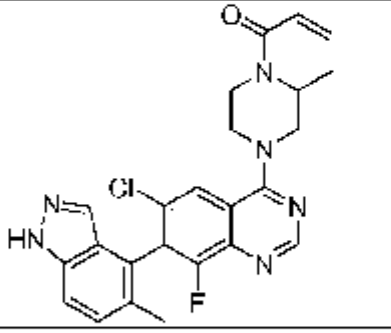
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
298		1-(4-(6,8-difluoro-7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Y	435.3
299		1-(4-(6,8-difluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Y	415.3
300		1-(4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	519.3
301		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	O	488.2
302		1-(4-(6-chloro-8-methoxy-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Z	463.3

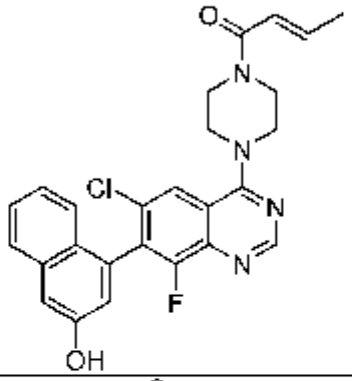
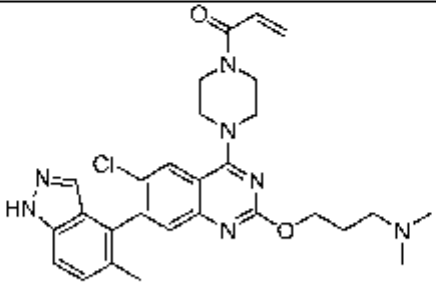
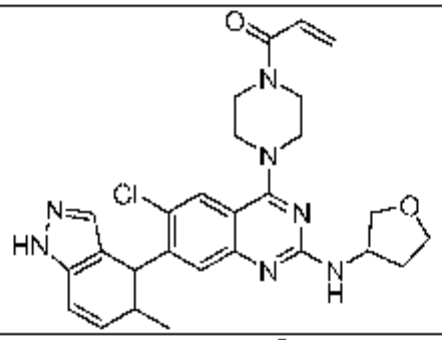
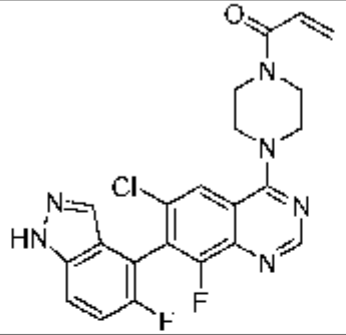
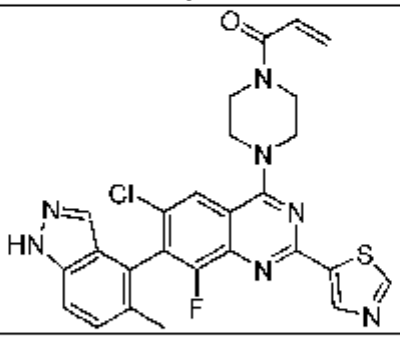
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
303		1-(4-(6,8-dichloro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	V	479.1
304		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AG	517.0
305		1-(4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	X	467.2
306		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Z	445.2
307		1-(4-(6-chloro-7-(5-(difluoromethyl)-2-fluorophenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	461.2

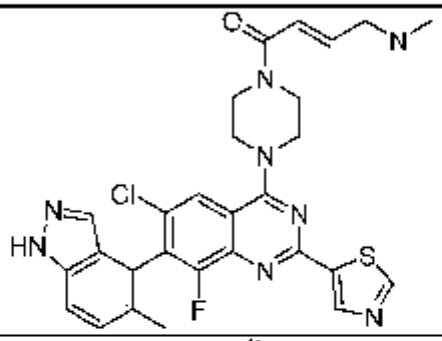
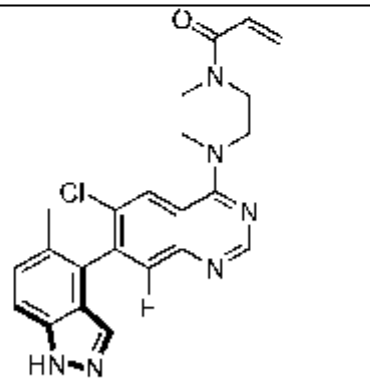
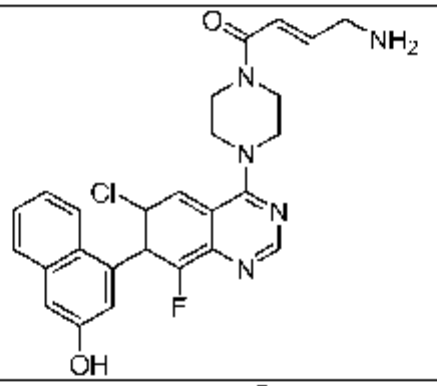
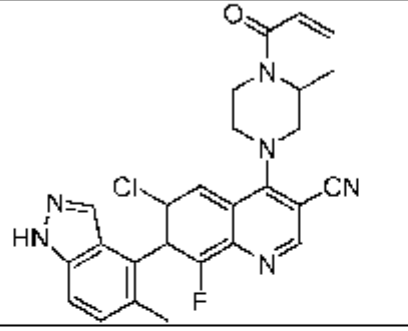
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
308		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	475.1
309		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AG	517.1
310		(E)-6-chloro-4-(4-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-1-yl)-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	544.2
311		(E)-4-amino-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-one	O	480.2
312		1-(4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(methylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	462.3

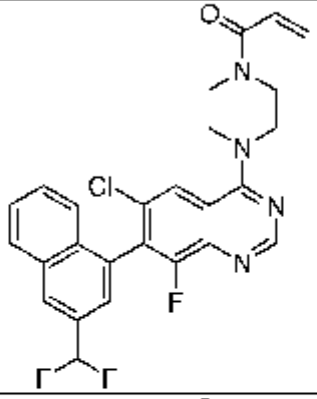
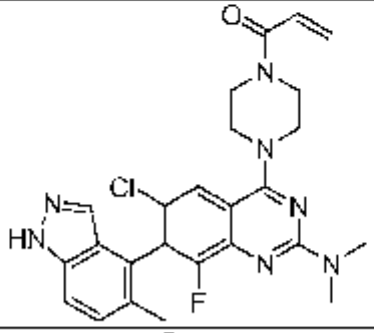
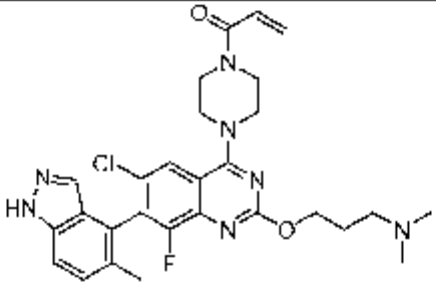
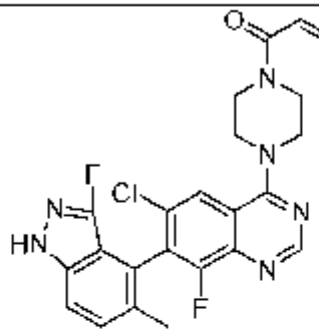
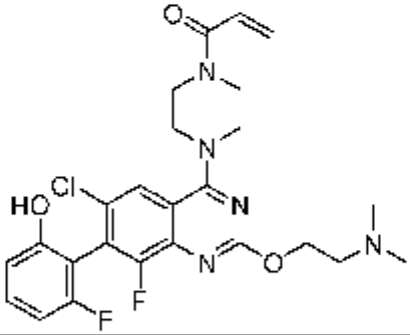
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
313		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Z	443.2
314		1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	520.4
315		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-hydroxybut-2-en-1-one	O	481.3
316		1-(4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	533.3
317		(E)-6-chloro-4-(4-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-1-yl)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	532.3

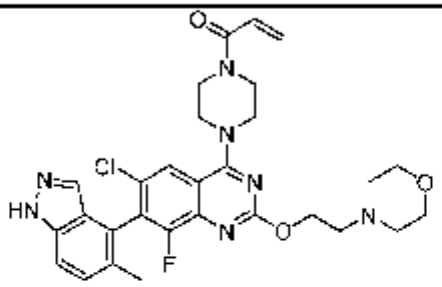
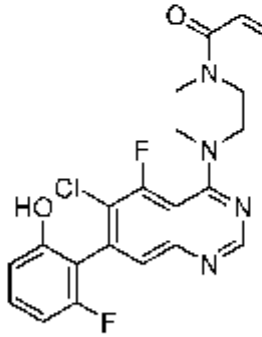
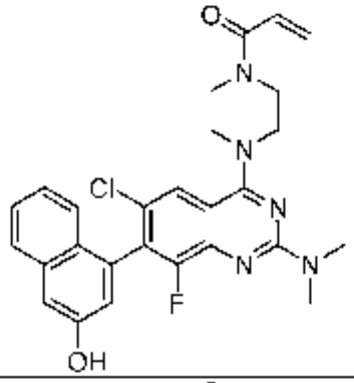
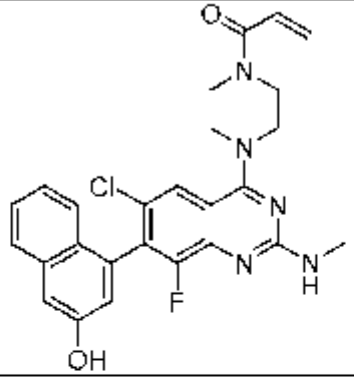
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
318		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AA	481.1
319		1-(4-(2-amino-6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	448.2
320		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	481.2
321		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Z	431.1
322		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	546.2

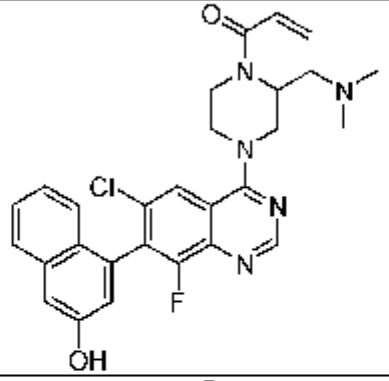
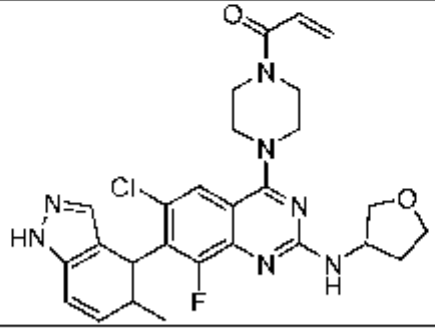
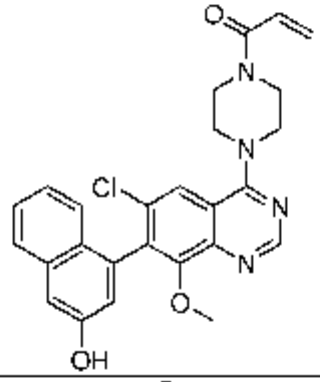
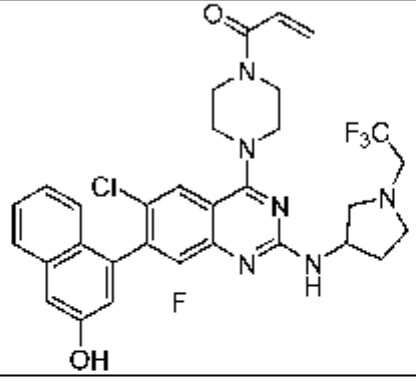
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
323		1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	538.2
324		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-methyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	451.1
325		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	O	520.3
326		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-2(1H)-one	AB	448.2
327		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	465.2

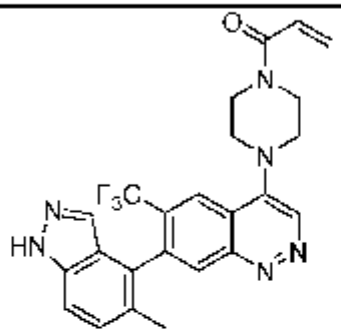
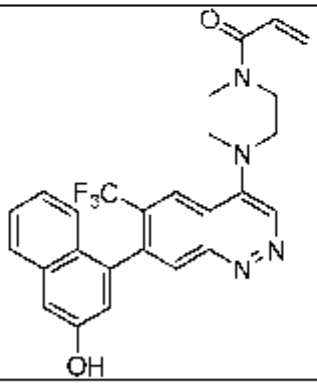
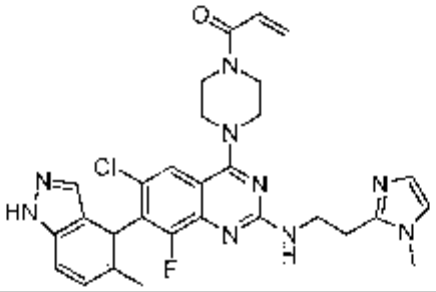
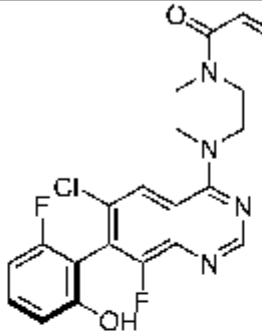
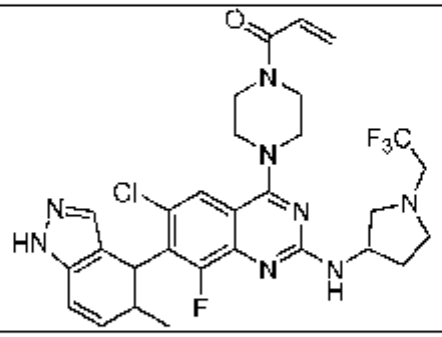
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
328		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-one	O	477.2
329		1-(4-(6-chloro-2-(3-(dimethylamino)propoxy)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	534.3
330		1-(4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	518.3
331		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-fluoro-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Q	455.1
332		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AG	534.1

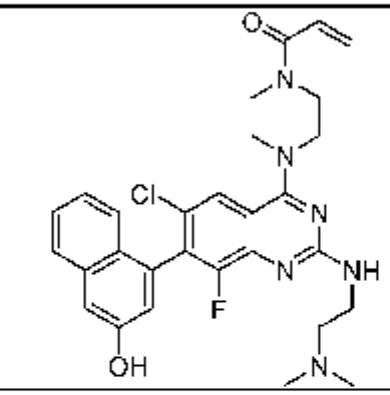
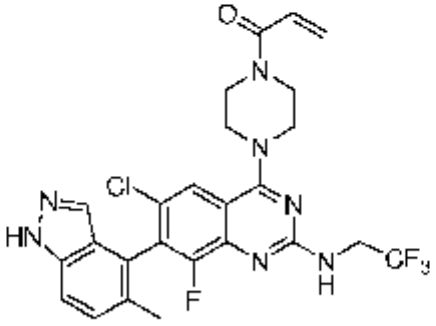
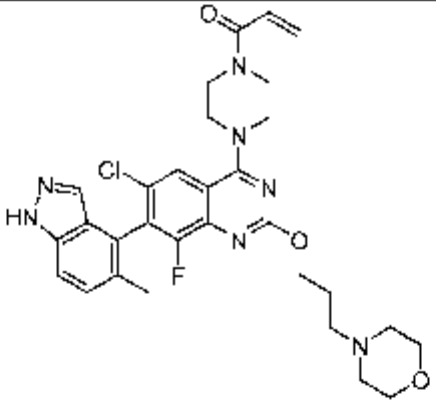
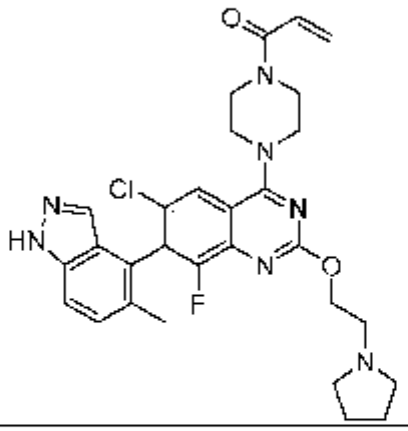
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
333		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-one	AG	591.1
334		(R)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	451.2
335		(E)-4-amino-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-one	O	492.2
336		4-(4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinoline-3-carbonitrile	P	489.2

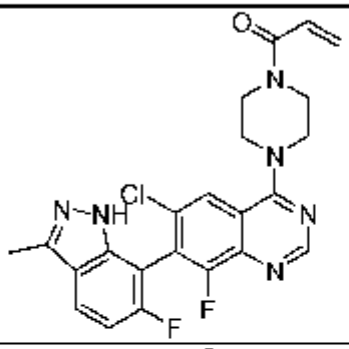
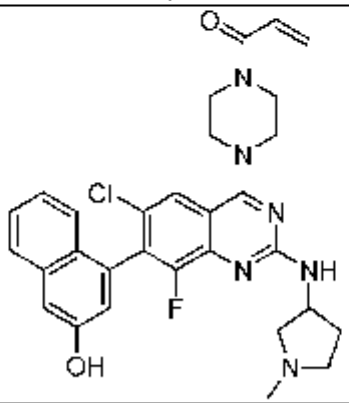
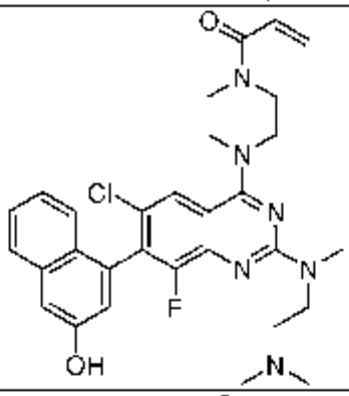
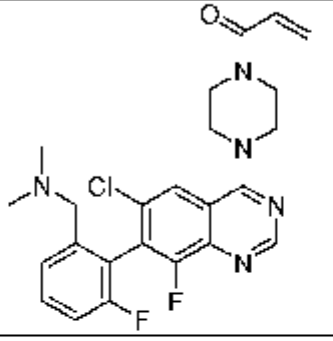
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
337		1-(4-(6-chloro-7-(3-(difluoromethyl)naphthalen-1-yl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	497.2
338		1-(4-(6-chloro-2-(dimethylamino)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	494.4
339		1-(4-(6-chloro-2-(3-(dimethylamino)propoxy)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	552.2
340		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AH	469.1
341		1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	518.2

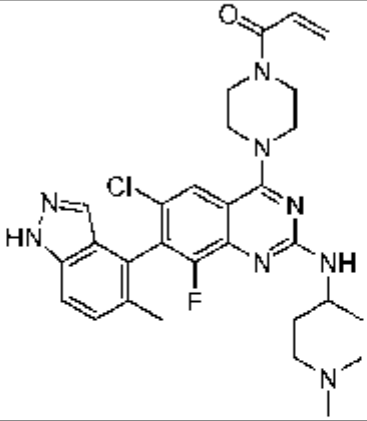
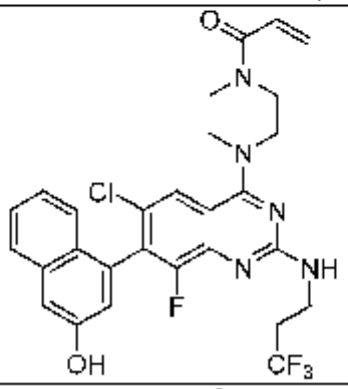
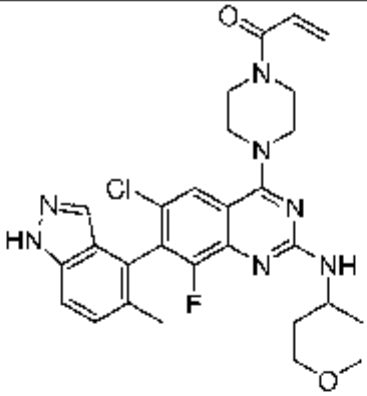
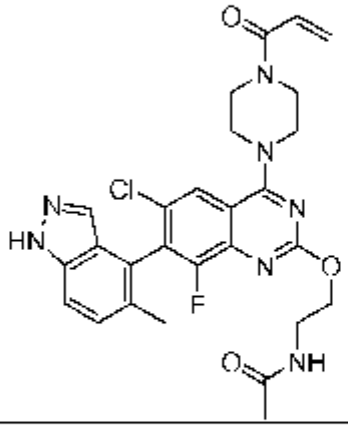
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
342		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2-morpholinoethoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	580.2
343		1-(4-(6-chloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AD	431.2
344		1-(4-(6-chloro-2-(dimethylamino)-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	506.3
345		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(methylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	492.2

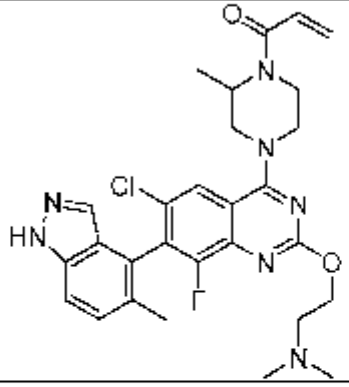
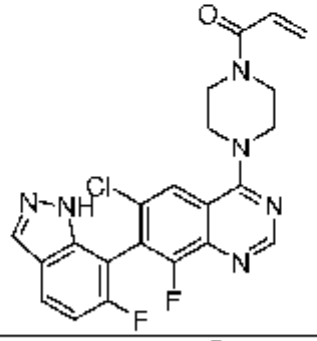
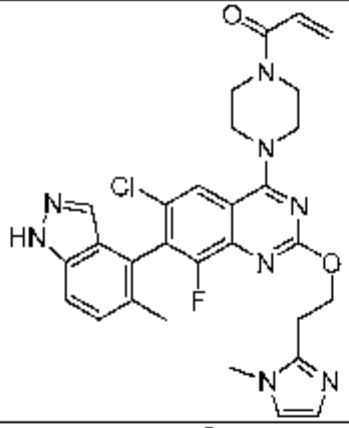
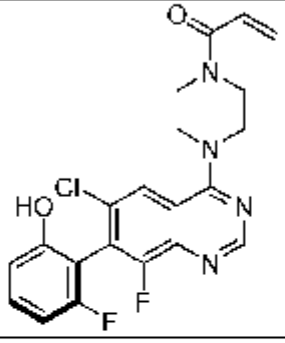
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
346		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)-2-((dimethylamino)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	520.2
347		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	536.3
348		1-(4-(6-chloro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	Z	475.3
349		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	629.3

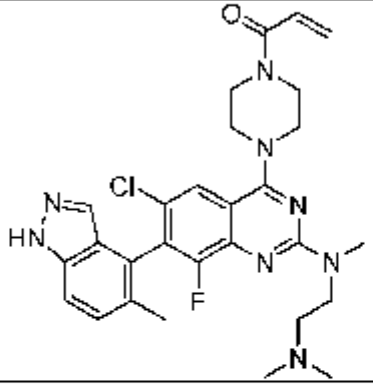
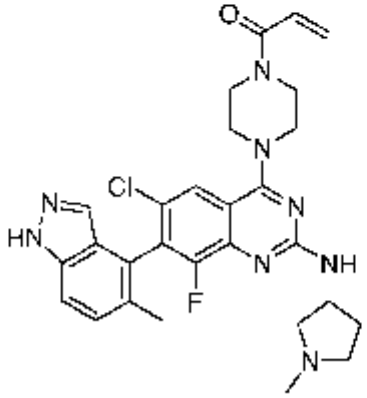
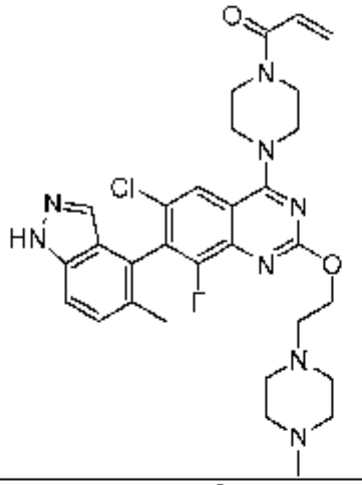
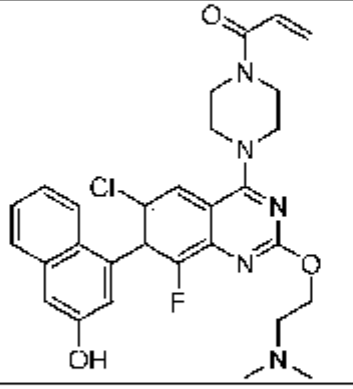
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
350		1-(4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	X	467.3
351		1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	X	479.2
352		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-2-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethylamino)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	575.2
353		(S)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	431.2
354		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	617.3

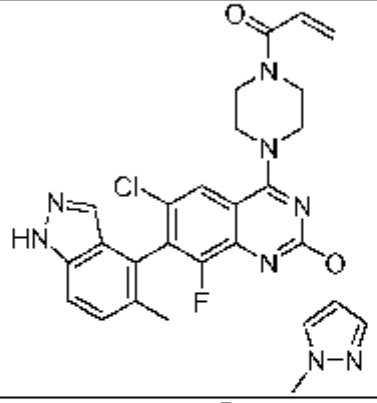
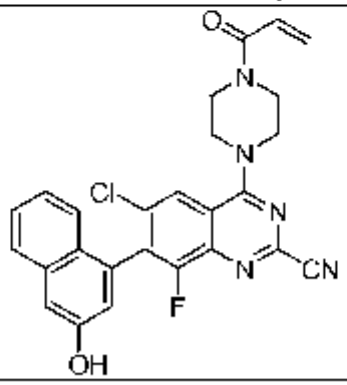
No.	Structure	Name	Method	[M+H]
355		1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	549.3
356		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	548.3
357		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	594.2
358		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	564.2

No.	Structure	Name	Method	[M+H]
359		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-3-methyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	469.1
360		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(1-methylpyrrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	561.4
361		1-(4-(6-chloro-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	563.4
362		1-(4-(6-chloro-7-(2-((dimethylamino)methyl)-6-fluorophenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	472.3

No.	Structure	Name	Method	[M+H]
363		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-methylpiperidin-4-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	563.4
364		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(3,3,3-trifluoropropylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	560.30
365		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	550.30
366		N-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-2-yloxy)ethyl)acetamide	AC	552.35

No.	Structure	Name	Method	[M+H]
367		1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	552.30
368		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	B	455.1
369		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-2-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	575.2
370		(R)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	O	431.2

No.	Structure	Name	Method	[M+H]
371		1-(4-(6-chloro-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	551.35
372		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-methylpyrrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	AC	549.30
373		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	593.30
374		1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	550.25

No.	Structure	Name	Method	[M+H]
375		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one	F	547.25
376		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazoline-2-carbonitrile	AI	488.15

* [M Na]$^+$

$^+$ [M-H]$^-$

[M]

The compounds in Table 1 were each prepared and analyzed by mass spectrometry and/or ^{1}H NMR. Experimental mass spectrometry data is included in Table 1 above. Exemplary synthetic procedures are described in more detail below and in the Examples. General methods by which the compounds may be prepared are provided below and indicated in Table 1 above.

It is understood that in the present description, combinations of substituents and/or variables of the depicted formulae are permissible only if such contributions result in stable compounds.

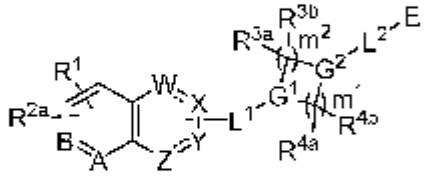
It will also be appreciated by those skilled in the art that in the processes for preparing the compounds described herein the functional groups of intermediate compounds may need to be protected by suitable protecting groups. Such functional groups include, but are not limited to, hydroxy, amino, mercapto and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl or diarylalkylsilyl (for

example, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, and the like. Suitable protecting groups for amino, amidino and guanidino include *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like. Suitable protecting groups for mercapto include -C(O)-R'' (where R'' is alkyl, aryl or arylalkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl and the like. Suitable protecting groups for carboxylic acid include alkyl, aryl or arylalkyl esters. Protecting groups are optionally added or removed in accordance with standard techniques, which are known to one skilled in the art and as described herein. The use of protecting groups is described in detail in Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. As one of skill in the art would appreciate, the protecting group may also be a polymer resin such as a Wang resin, Rink resin or a 2-chlorotrityl-chloride resin.

It will also be appreciated by those skilled in the art, although such protected derivatives of compounds of this invention may not possess pharmacological activity as such, they may be administered to a mammal and thereafter metabolized in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". All prodrugs of compounds of this invention are included within the scope of the invention.

Furthermore, all compounds of the invention which exist in free base or acid form can be converted to their pharmaceutically acceptable salts by treatment with the appropriate inorganic or organic base or acid by methods known to one skilled in the art. Salts of the compounds of the invention can be converted to their free base or acid form by standard techniques.

The following General Reaction Schemes illustrate exemplary methods of making compounds of compounds of structure (I):

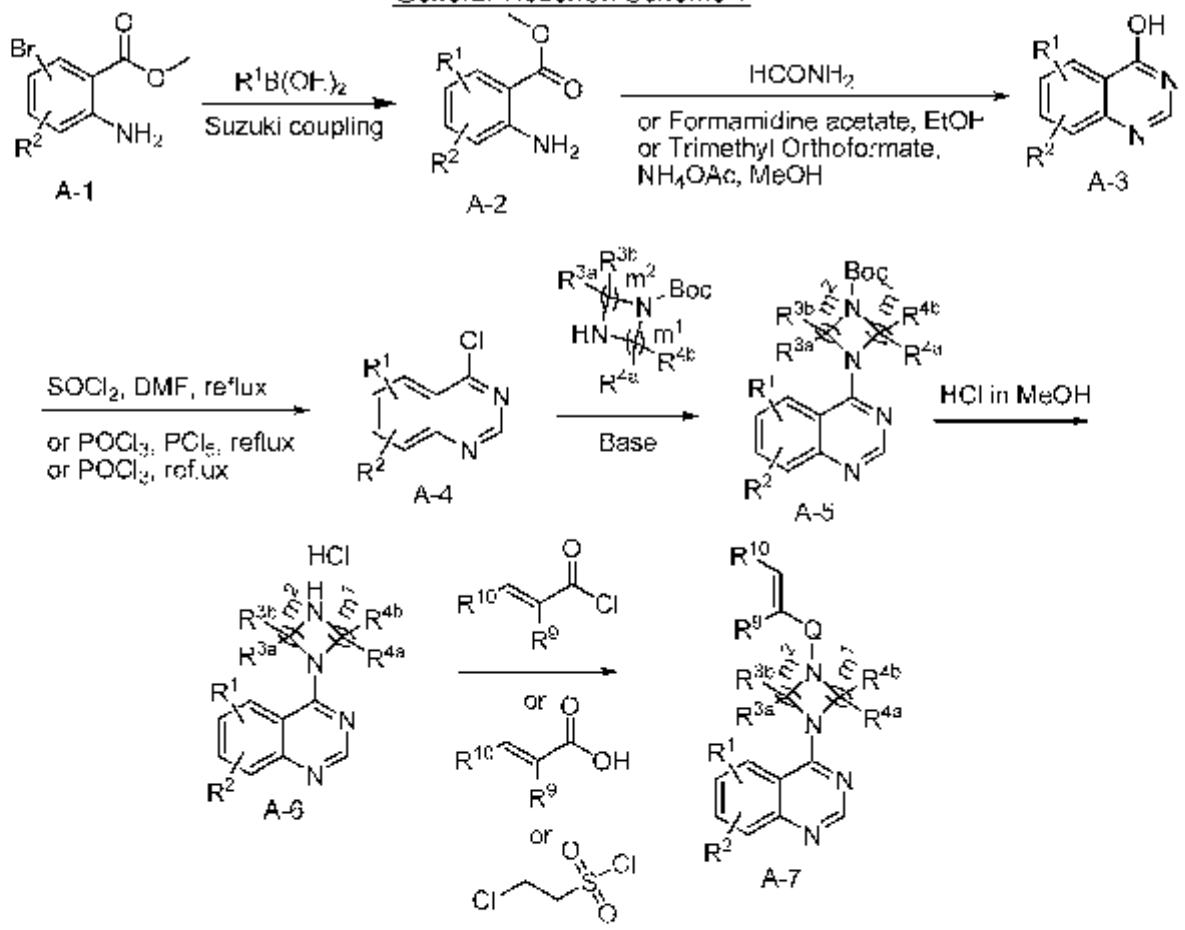


(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein R^1, R^{2a}, R^{3c}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X, Y, Z and E are as defined above. For ease of illustration, many of the schemes which follow illustrate an "R^{4a}"

moiety. The R2 moiety is meant to include any one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c}. It is understood that one skilled in the art may be able to make these compounds by similar methods or by combining other methods known to one skilled in the art. It is also understood that one skilled in the art would be able to make, in a similar manner as described below, other compounds of structure (I) not specifically illustrated below by using the appropriate starting components and modifying the parameters of the synthesis as needed. In general, starting components may be obtained from sources such as Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, etc. or synthesized according to sources known to those skilled in the art (see, for example, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) or prepared as described in this invention.

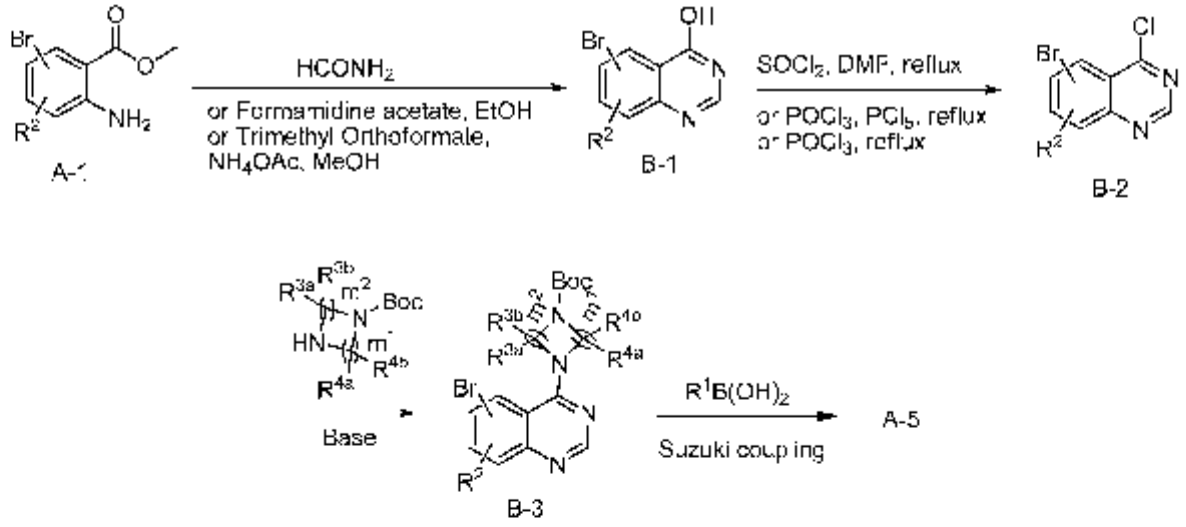
General Reaction Scheme 1



Embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound A-7) can be prepared according to General Reaction Scheme 1 ("Method A"), wherein R^1, R^2,

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 1, compounds of structure A-1 can be purchased from commercial sources or prepared according to methods familiar to one of ordinary skill in the art. Reaction of A-1 under Suzuki conditions yields A-2. Reaction of compounds of structure A-2 with formamide or other suitable reagents, such as formamidine acetate or trimethyl orthoformate, yields quinazolines of structure A-3. A-3 is chlorinated under appropriate conditions (*e.g.*, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ or $POCl_3$) to yield chloroquinazoline A-4. Reaction of A-4 with an appropriately protected heterocycle under basic conditions yields A-5. Appropriate protecting groups include butyloxycarbonyl (BOC) as depicted in General reaction Scheme 1, as well as other protecting groups known in the art. Deprotection of A-5 followed by acylation with an acid chloride (or sulfonyl chloride) or acid and appropriate activating reagents yields A-7.

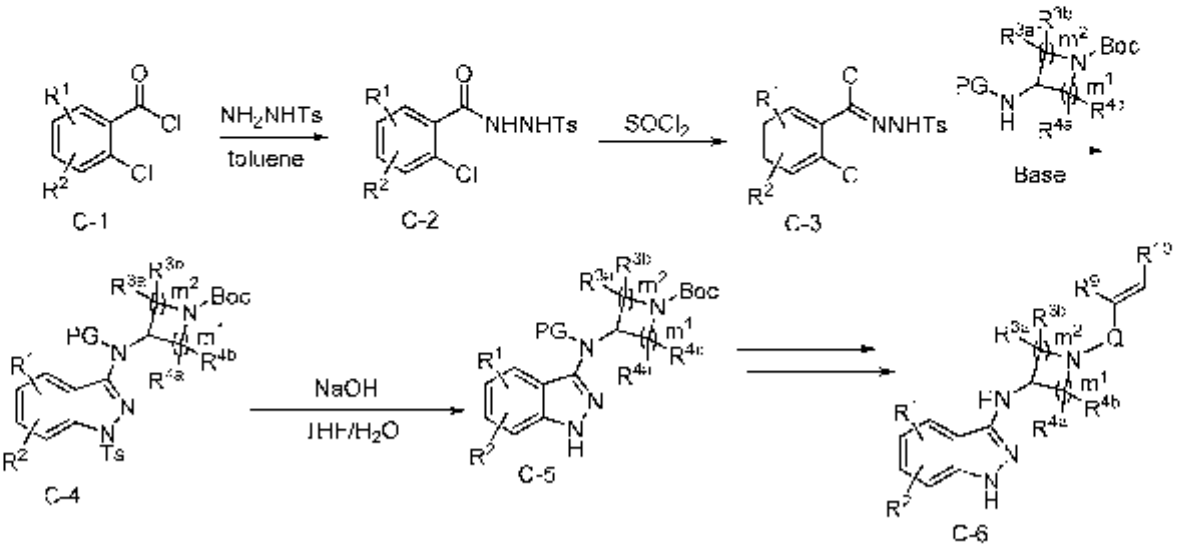
General Reaction Scheme 2



Alternatively, embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound A-7) can be prepared according to General Reaction Scheme 2 ("Method B"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. Compounds of structure A-1 are prepared or purchased as described above. Treatment of A-1 with formamide or other suitable reagents, such as formamidine acetate or trimethyl orthoformate, yields quinazolines of structure B-1. B-1 can then be

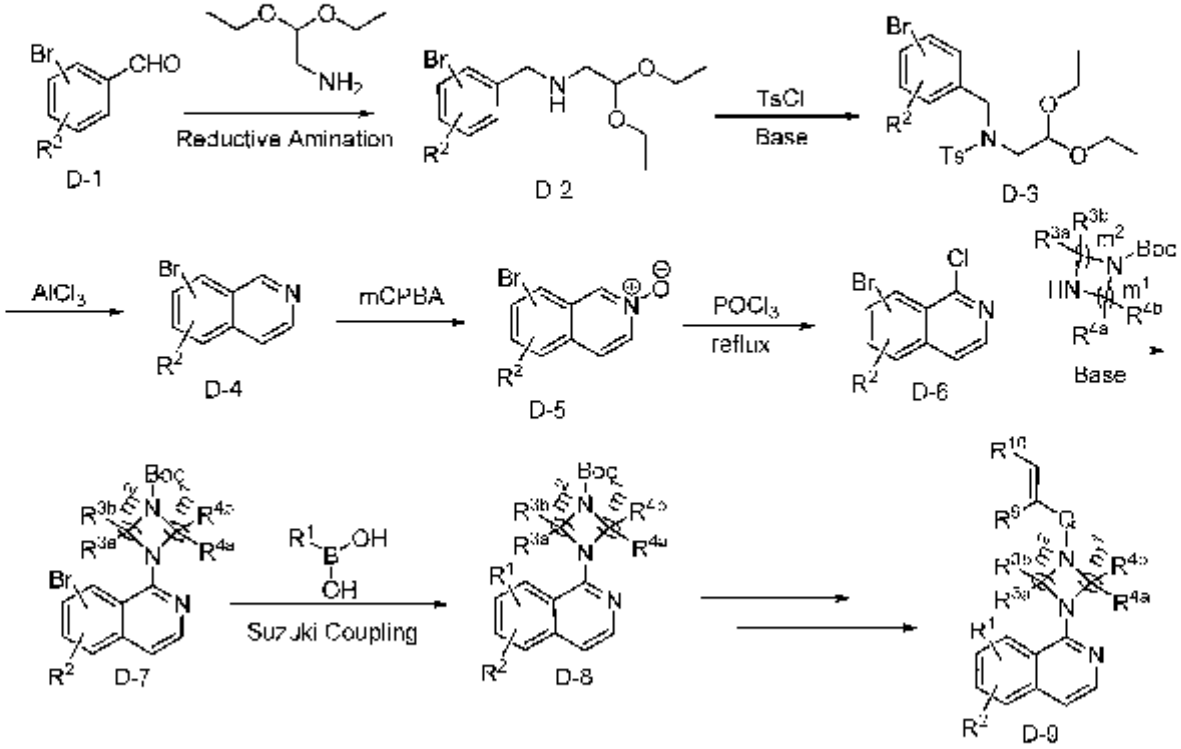
chlorinated to yield B-2 and reacted with an appropriately protected heterocycle under basic conditions to yield B-3 as described above for Method A. Suzuki coupling then yields A-5 which can be converted to A-7 as described in Method A above.

General Reaction Scheme 3



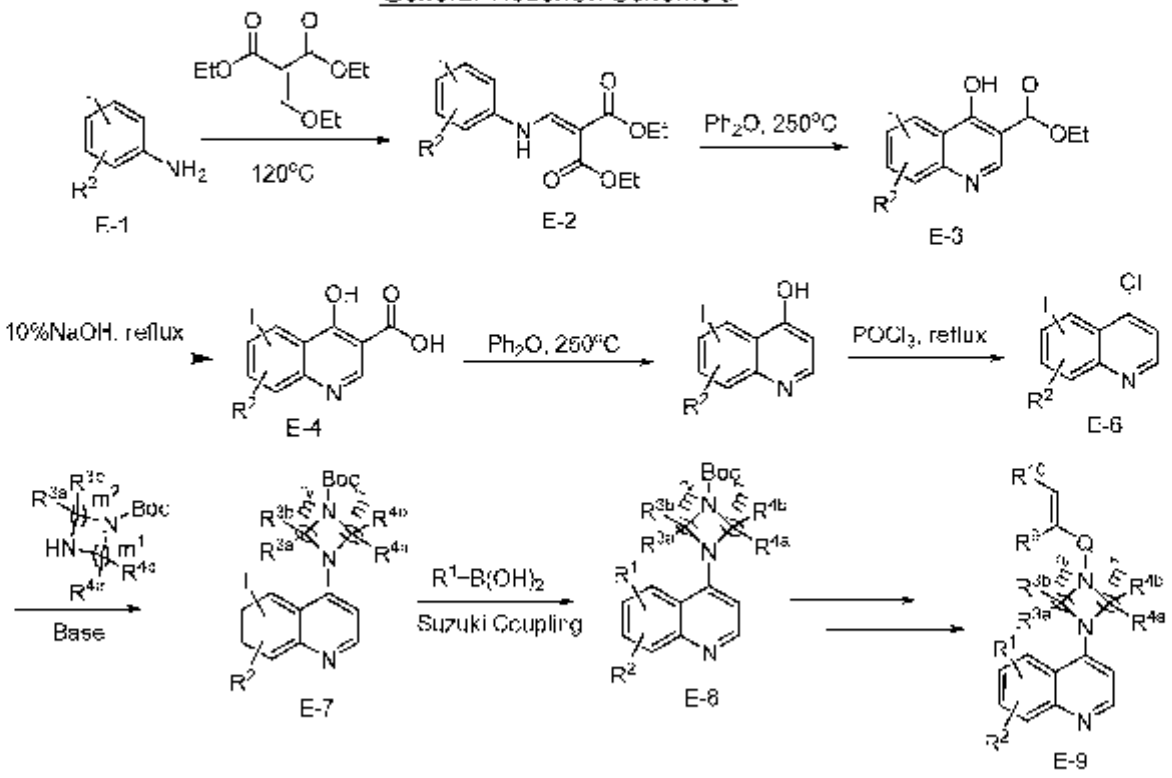
Other embodiments of the compound of structure (I) (e.g., compound C-6) can be prepared according to General Reaction Scheme 3 ("Method C"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 3, compounds of structure C-1, which can be purchased from commercial sources or prepared according to well-known procedures, are reacted with tosyl hydrazine to yield C-2. Chlorination of C-2 with an appropriate reagent(s), such as thionyl chloride, then yields C-3 which can be reacted under basic conditions with an appropriately protected heterocycle (PG = protecting group or C_1-C_6alkyl) to yield indazole C-4. The tosyl group is removed from C-4 by treatment with sodium hydroxide in THF/H2O to yield C-5. Removal of the nitrogen protecting group and acylation or thioacylation as described in Method A then yields the desired compound C-6.

General Reaction Scheme 4



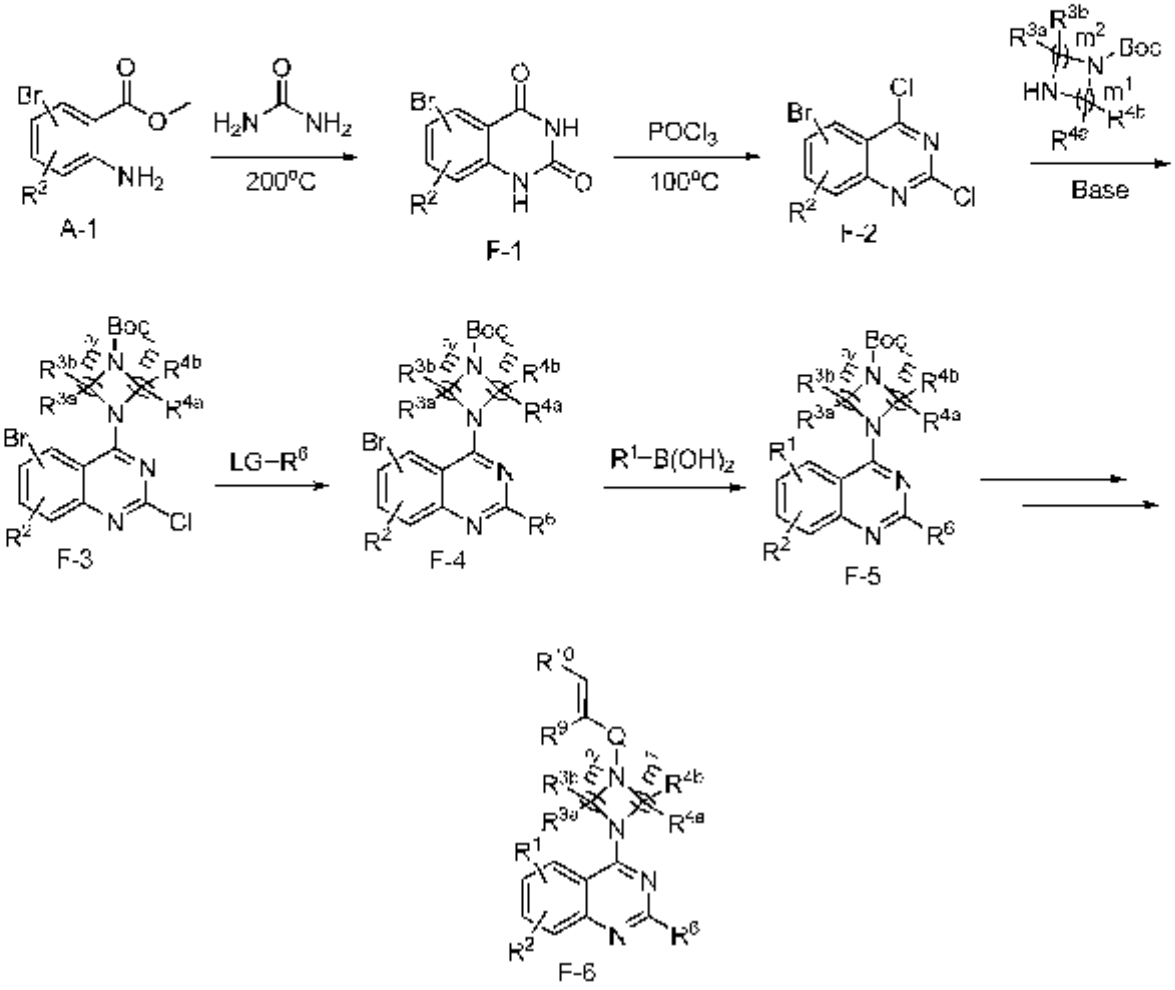
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound D-9) can be prepared according to General Reaction Scheme 4 ("Method D"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 4, benzaldehyde D-1 is treated under reductive amination conditions to yield D-2. Formation of the tosyl-protected amine (D-3) followed by treatment with an appropriate Lewis acid (*e.g.*, $AlCl_3$) yields isoquinoline D-4. Oxidation of D-4 with meta-chloroperbenzoic acid (*m*CPBA) yields D-5 which can be chlorinated by treatment with an appropriate reagent, such as $POCl_3$. Chloride D-6 is then treated in a manner analogous to that described for Method B to yield D-9.

General Reaction Scheme 5



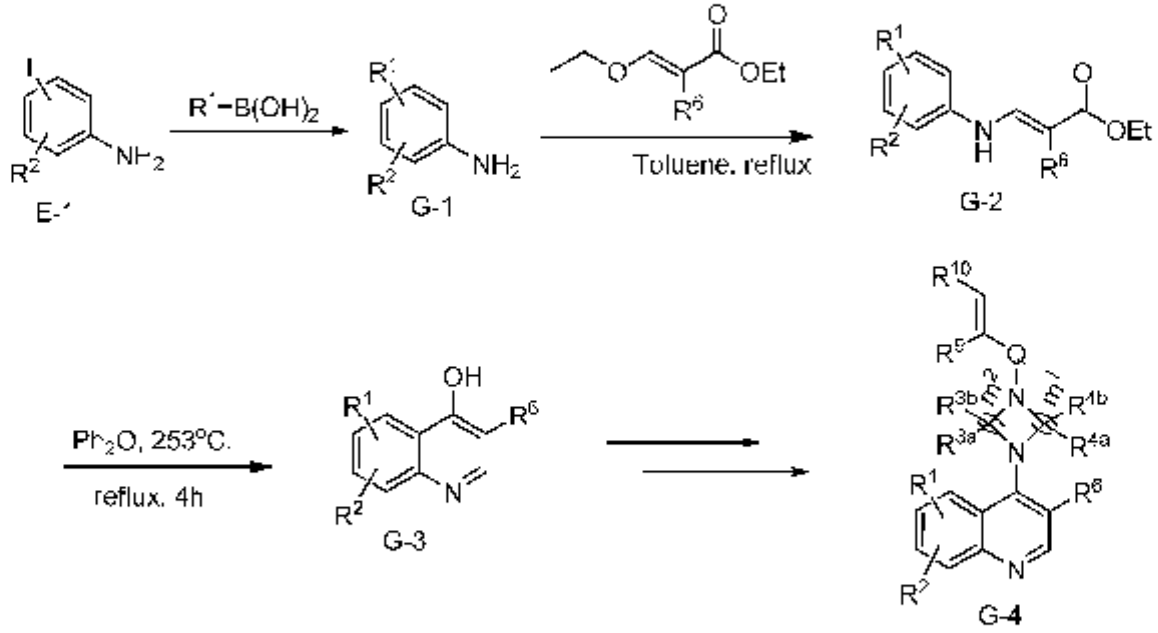
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound E-9) can be prepared according to General Reaction Scheme 5 ("Method E"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5}, $R^{5'}$, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 5, aniline E-1, which can be purchased from commercial sources or prepared via well-known procedures, can be reacted with diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate to yield E-2. E-2 can then be cyclized by heating in an appropriate high-boiling solvent (*e.g.*, Ph_2O) to yield quinolone E-3. Saponification of E-3 followed by decarboxylation yields E-4 and E-5, respectively. E-5 is then treated in a manner analogous to that described for Method B to yield E-9.

General Reaction Scheme 6



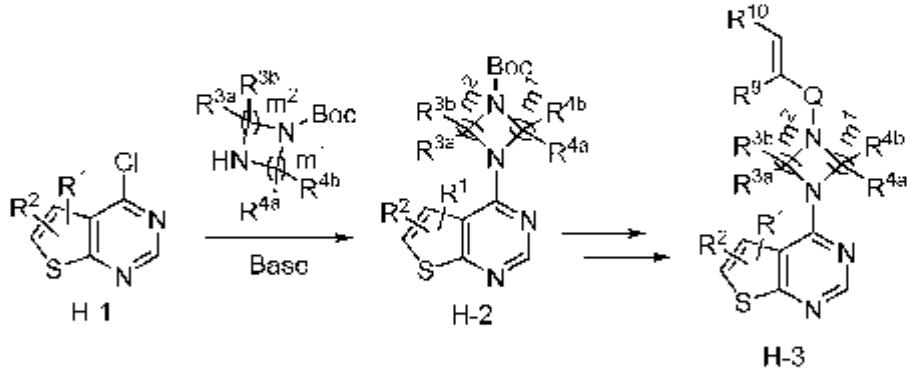
Other embodiments of the compound of structure (I) (e.g., compound F-6) can be prepared according to General Reaction Scheme 6 ("Method F"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 6, A-1 is cyclized to quinazolinedione F-1 by treatment with urea. Chlorination of F-1 by treatment with $POCl_3$ followed by reaction with a protected heterocycle yield F-2 and F-3, respectively. The R^6 substituent is installed by S_NAr reaction of G-3 with LG-R6, wherein LG is an appropriate leaving group. For example, where R^6 is cyano or alkoxy, LG is sodium or another appropriate action. The general procedures described above with respect to Method B can then be employed to yield F-6.

General Reaction Scheme 7



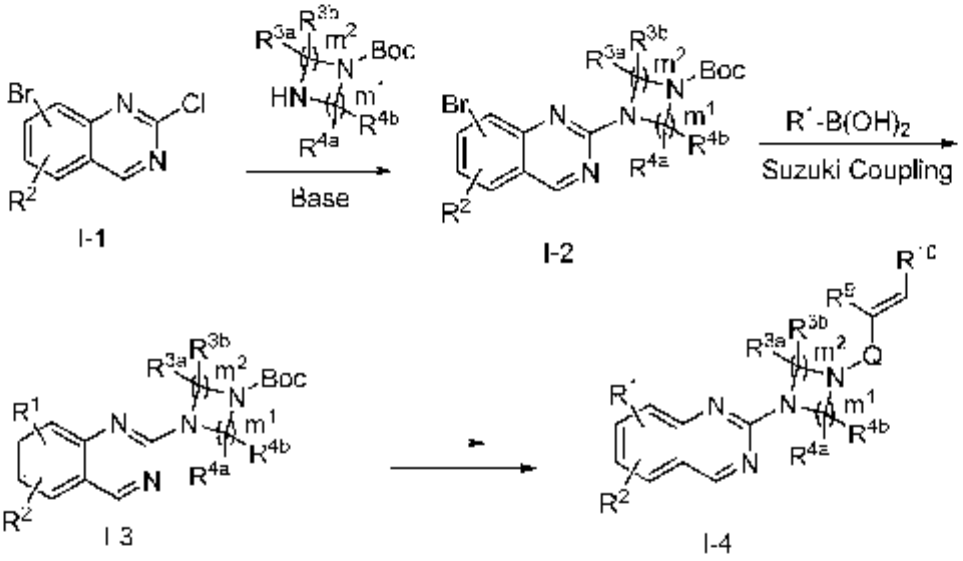
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound G-4) can be prepared according to General Reaction Scheme 7 ("Method G"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 7, aniline E-1 is treated under Suzuki conditions to install the R-1 substituent. G-1 is then heated in toluene with an appropriately substituted unsaturated ester to yield G-2. Cyclization of G-2 to hydroxyquinoline G-3 is accomplished by heating in a high boiling solvent (*e.g.*, Ph_2O) for an appropriate amount of time. Following the general procedures outlined in Method A then yields G-4.

General Reaction Scheme 8



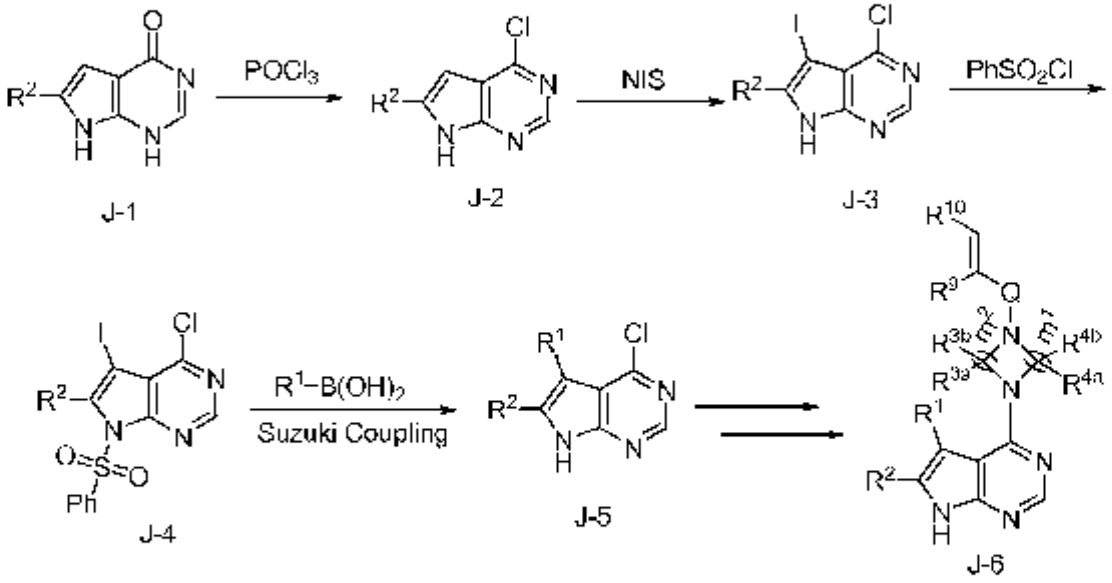
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound II-3) can be prepared according to General Reaction Scheme 8 ("Method H"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. Referring to General Reaction Scheme 8, thienopyrimidine II-1 can be prepared according to well-known procedures or purchased from commercial sources. H-1 is treated with an appropriately protected heterocycle under basic conditions to yield H-2. Deprotection followed by acylation or thioacylation according to the procedures described above then yields H-3.

General Reaction Scheme 9



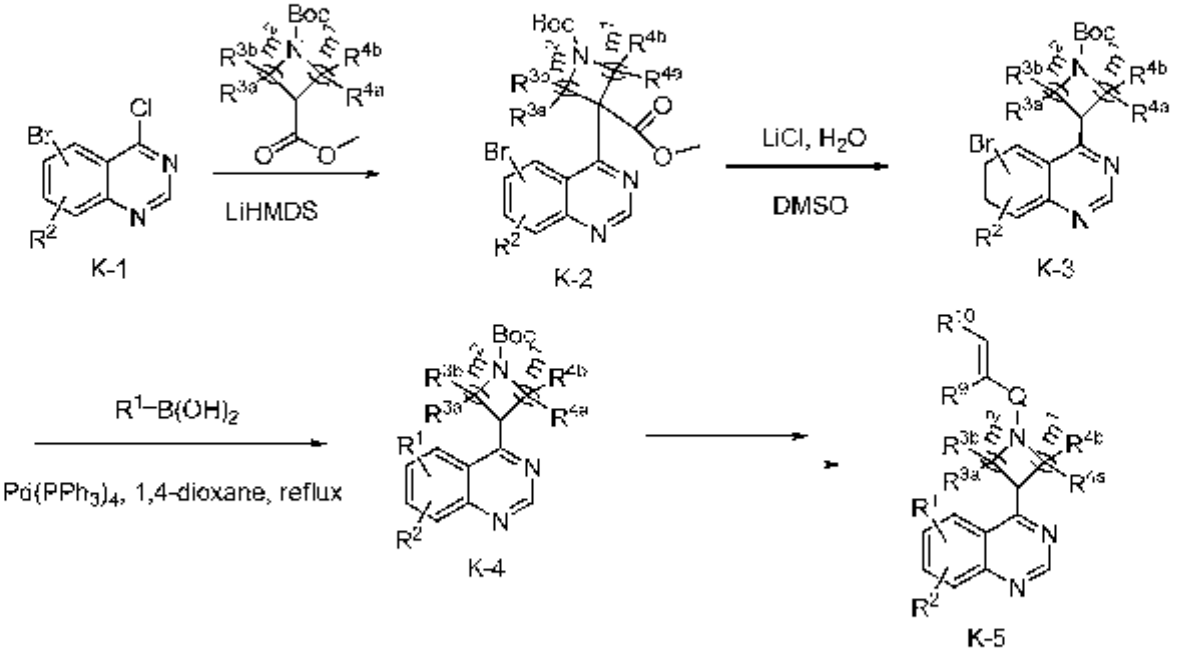
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound I-4) can be prepared according to General Reaction Scheme 9 ("Method I"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. Referring to General Reaction Scheme 9, quinazoline I-1 can be prepared according to well-known procedures or purchased from commercial sources. I-1 is treated with an appropriately protected heterocycle under basic conditions to yield I-2. Suzuki reaction of I-2 with an appropriate reagent to install the R^1 moiety results in I-3. I-3 is then deprotected and acylated (or thioacylated) according to the procedures described above to yield I-4.

General Reaction Scheme 10



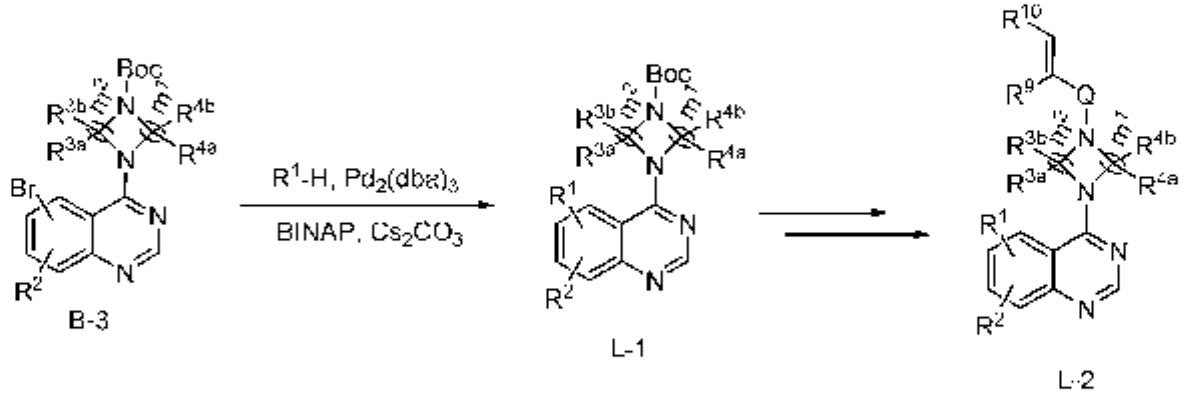
Other embodiments of the compound of structure (I) (e.g., compound J-6) can be prepared according to General Reaction Scheme 10 ("Method J"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. Referring to General Reaction Scheme 10, pyrrolopyrimidinone J-1 can be prepared according to well-known procedures or purchased from commercial sources. J-1 is chlorinated with an appropriate reagent (e.g., POCl3) to yield J-2 which is then iodinated with an appropriate reagent, such as N-iodosuccinimide (NIS) to yield J-3. Protection of J-3 followed by Suzuki reaction yields J-5. J-5 is then treated according to the procedures described above to yield J-6.

General Reaction Scheme 11



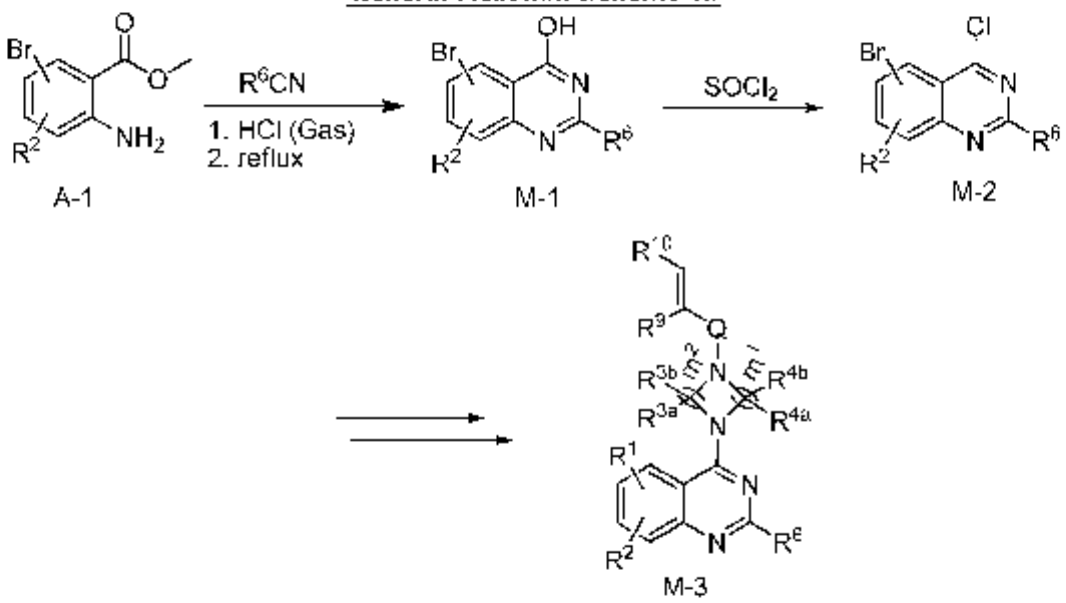
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound K-5) can be prepared according to General Reaction Scheme 11 ("Method K"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. Referring to General Reaction Scheme 11, quinazoline K-1 can be prepared according to well-known procedures or purchased from commercial sources. K-1 is reacted with an appropriate ester under basic conditions to form the requisite carbon-carbon bond. K-2 is then decarboxylated to yield K-3. Suzuki reaction, deprotection and acylation or thioacylation are then carried out as described in the above schemes to yield K-5.

General Reaction Scheme 12



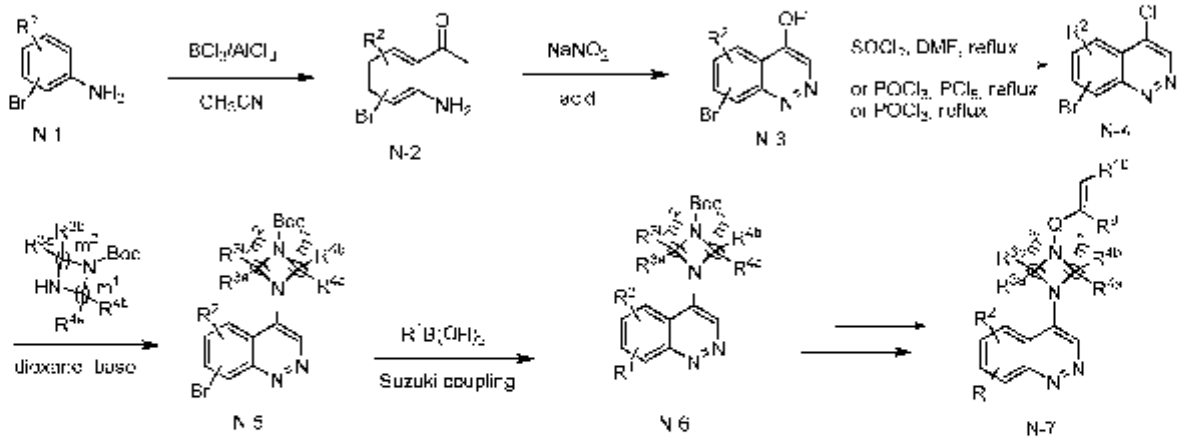
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound L-2) can be prepared according to General Reaction Scheme 12 ("Method L"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. Specifically, compounds wherein R^1 is a N-heterocycle can be efficiently prepared according to Method L. Referring to General Reaction Scheme 12, compound B-3 is prepared according to Method B and treated under Buchwald conditions (where R^1-H is a N-heterocycle or alkylaminyl) to yield L-1. Methods for Buchwald reactions are well-known in the art. L-1 is then converted to L-2 according to the above general procedures.

General Reaction Scheme 13



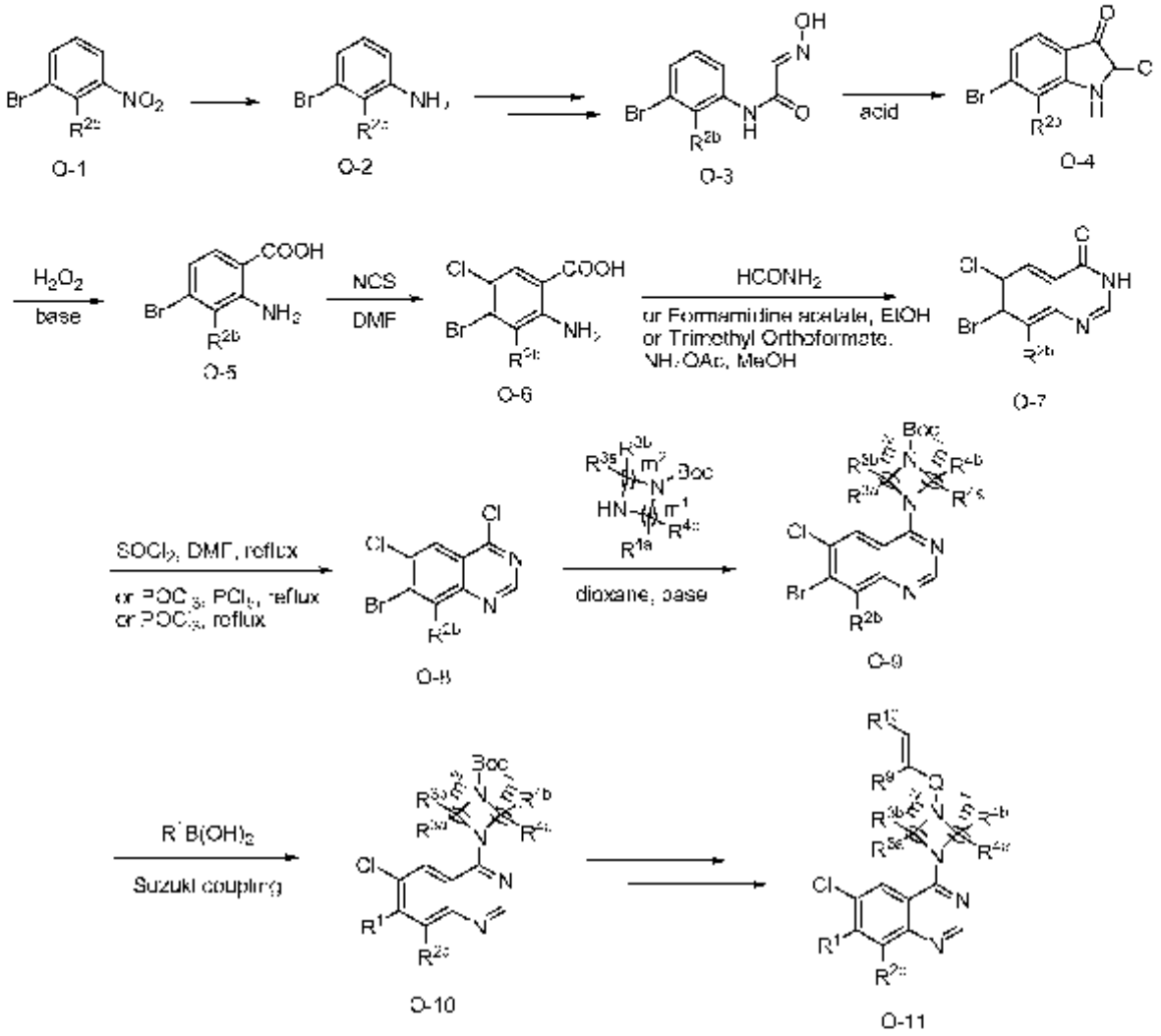
Other embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound M-3) can be prepared according to General Reaction Scheme 13 ("Method M"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^6, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. Referring to General Reaction Scheme 13, compound A-1 is reacted an appropriate nitrile (R6CN) to form compound M-1. In this regard, R^6 may be any of the R^6 moieties described herein, for example alkyl. M-1 is chlorinated by reaction with an appropriate reagent such as thionyl chloride. Compound M-3 is then prepared according to the general procedures outlined herein, for example the procedures of General Reaction Scheme 2.

General Reaction Scheme 14



Embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound N-7) can be prepared according to General Reaction Scheme 14 ("Method N"), wherein R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 14, compounds of structure N-1 can be purchased from commercial sources or prepared according to methods familiar to one of ordinary skill in the art. Compound N-1 is reacted with methylnitrile to form compound N-2. Reaction of N-2 with sodium nitrite under acidic conditions yields cinnolines of structure N-3. N-3 is chlorinated under appropriate conditions (*e.g.*, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ or $POCl_3$) to yield the chlorocinnoline N-4. Reaction of N-4 with an appropriately protected heterocycle under basic conditions yields N-5. Appropriate protecting groups include butyloxycarbonyl (BOC) as depicted in General reaction Scheme 1, as well as other protecting groups known in the art. Suzuki reaction of N-5 with an appropriate reagent to install the R^1 moiety results in N-6. Deprotection of N-6 followed by acylation with an acid chloride (or sulfonyl chloride) or acid and appropriate activating reagents yields N-7.

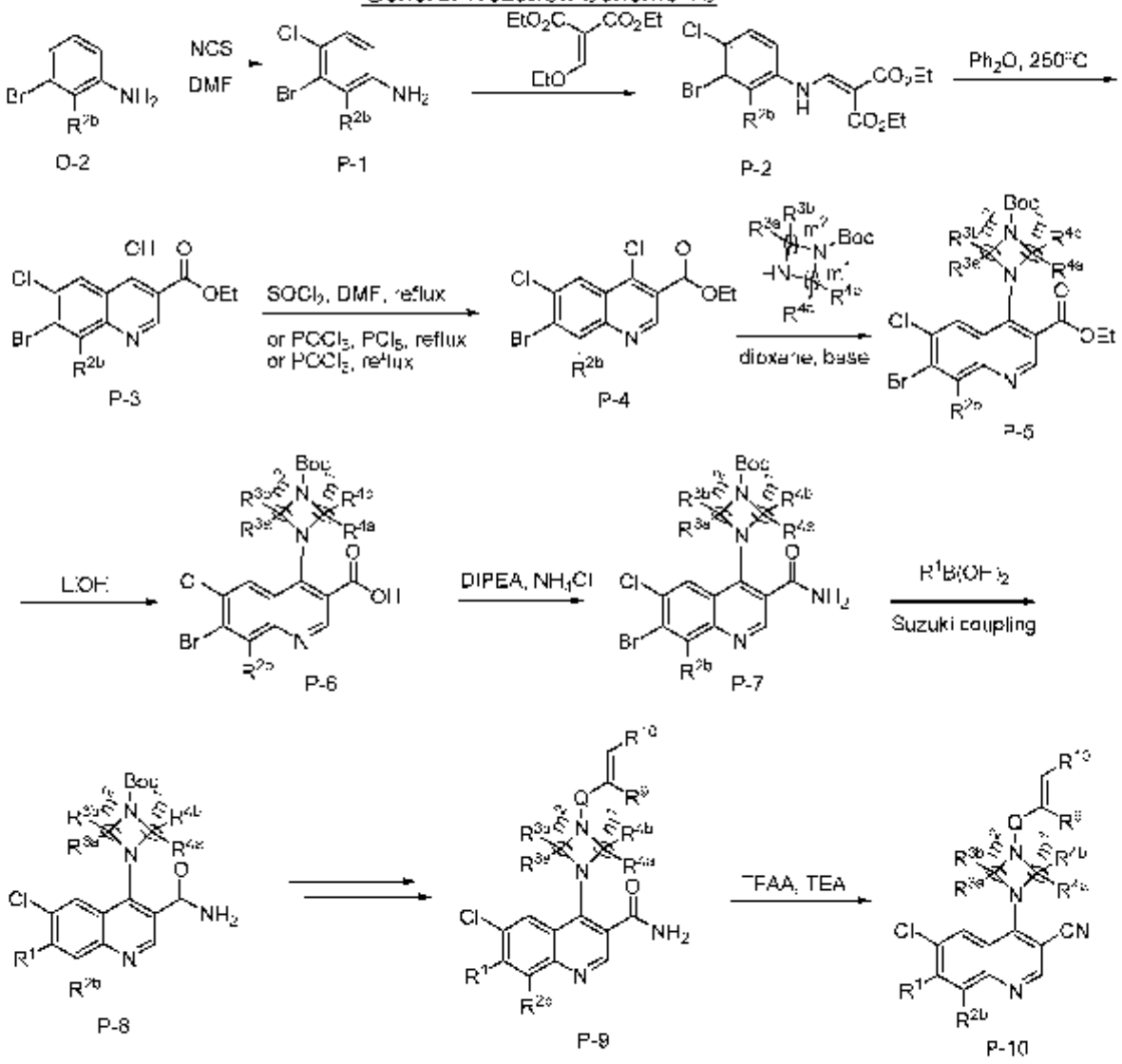
General Reaction Scheme 15



Embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound O-11) can be prepared according to General Reaction Scheme 15 ("Method O"), wherein R^1, R^{2b}, R^{2a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 15, compounds of structure O-1 can be purchased from commercial sources or prepared according to methods familiar to one of ordinary skill in the art. Compound O-1 is reduced to form compound O-2. Reaction of O-2 with 2,2,2-trichloroethane-1,1-diol under acidic conditions, then hydroxylamine hydrochloride, yields O-3. O-3 is cyclized in the presence of acid to yield O-4. O-4 is reacted in the presence H_2O_2 under basic conditions to yield O-5. O-5 is chlorinated using N-chlorosuccinimide to yield O-6. Reaction of O-6 with formamide or other suitable reagents such as formamidine acetate or trimethyl orthoformate yields the

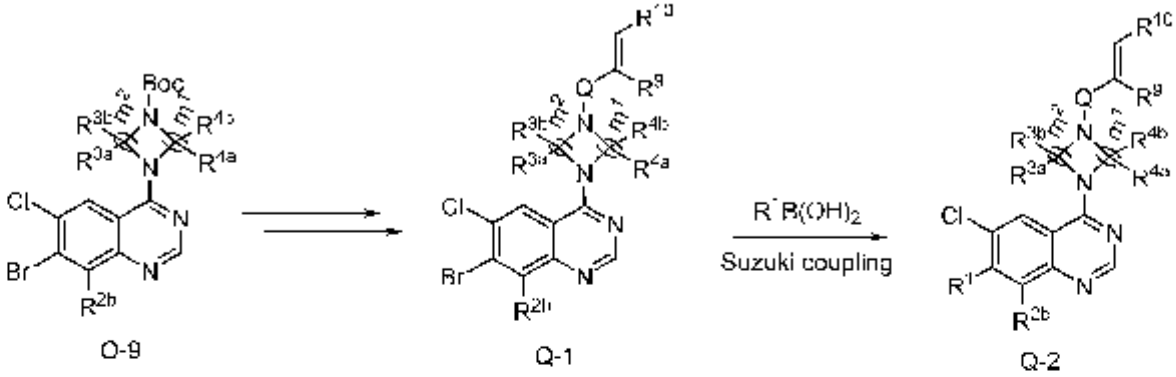
quinazolin-4(3H)-one, O-7. O-7 is chlorinated under appropriate conditions (*e.g.*, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ or $POCl_3$) to yield the chloroquinazoline, O-8. Reaction of O-8 with an appropriately protected heterocycle under basic conditions yields O-9. Appropriate protecting groups include butyloxycarbonyl (BOC) as depicted in General reaction Scheme 1, as well as other protecting groups known in the art. Suzuki reaction of O-9 with an appropriate reagent to install the R^1 moiety results in O-10. Deprotection of O-10 followed by acylation with an acid chloride (or sulfonyl chloride) or acid and appropriate activating reagents yields O-11.

General Reaction Scheme 16



Embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound P-10) can be prepared according to General Reaction Scheme 16 ("Method P"), wherein R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 16, compound O-2 is chlorinated using N-chlorosuccinimide to yield P-1. Reaction of P-1 with diethyl-2-(ethoxymethylene)malonate yields P-2. P-2 is then cyclized by heating in an appropriate high-boiling solvent (e.g. Ph_2O) to yield the quinolone, P-3. P-3 is chlorinated under appropriate conditions (*e.g.*, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ or $POCl_3$) to yield the chloroquinolone, P-4. Reaction of P-4 with an appropriately protected heterocycle under basic conditions yields P-5. Appropriate protecting groups include butyloxycarbonyl (BOC) as depicted in General reaction Scheme 1, as well as other protecting groups known in the art. Saponification of P-5 followed by amidation yields P-6 and P-7, respectively. Suzuki reaction of P-7 with an appropriate reagent to install the R^1 moiety results in P-8. Deprotection of P-8 followed by acylation with an acid chloride (or sulfonyl chloride) or acid and appropriate activating reagents yields P-9. Reaction of P-9 in the presence of acid yielded P-10.

General Reaction Scheme 17

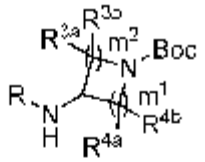


Embodiments of the compound of structure (I) (*e.g.*, compound Q-2) can be prepared according to General Reaction Scheme 16 ("Method Q"), wherein R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^9, R^{10}, Q, m^1 and m^2 are as defined herein above. As shown in General Reaction Scheme 17, deprotection of compound O-9 followed by acylation with an acid chloride (or sulfonyl chloride) or acid and appropriate activating reagents

yields Q-1. Suzuki reaction of Q-1 with an appropriate reagent to install the R^1 moiety results in Q-2.

Additional General synthetic methods are provided in the Examples. It will be apparrent to one of ordinary skill in the art that all compounds of structure (I) can be prepared according to one or more of the methods described herein or otherwise known in the art. It will also be apparent that in some instances it will be necessary to use a differenrently substitutued starting material and/or protecting groups to arrive at the desried compound when following the general procedures described herein. Various substituents may also be added at various points in the synthetic scheme to prepare the desired compound.

Further, one skilled in the art will recognize that certain modifications to the above schemes and those provided in the examples are possible to prepare different embodiments of compounds of structure (I). For example, for ease of illustration, most of the general procedures depict preparation of compounds of structure (I) wherein L^1 is a bond. However, one of ordinary skill in the art will readily recognize that compounds wherein L^1 is NR^7 can be prepared by substituting a heterocycle having the following structure (see e.g., Method C):



where R is H, a protecting group or C_1-C_6alkyl.

Pharmaceutical Compositions

Other embodiments are directed to pharmaceutical compositions. The pharmaceutical composition comprises any one (or more) of the foregoing compounds and a pharmaceutically acceptable carrier. In some embodiments, the pharmaceutical composition is formulated for oral administration. In other embodiments, the pharmaceutical composition is formulated for injection. In still more embodiments, the pharmaceutical compositions comprise a compound as disclosed herein and an additional therapeutic agent (e.g., anticancer agent). Non-limiting examples of such therapeutic agents are described herein below.

Suitable routes of administration include, but are not limited to, oral, intravenous, rectal, aerosol, parenteral, ophthalmic, pulmonary, transmucosal, transdermal, vaginal, otic, nasal, and topical administration. In addition, by way of example only, parenteral delivery includes intramuscular, subcutaneous, intravenous, intramedullary injections, as well as intrathecal, direct intraventricular, intraperitoneal, intralymphatic, and intranasal injections.

In certain embodiments, a compound as described herein is administered in a local rather than systemic manner, for example, via injection of the compound directly into an organ, often in a depot preparation or sustained release formulation. In specific embodiments, long acting formulations are administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Furthermore, in other embodiments, the drug is delivered in a targeted drug delivery system, for example, in a liposome coated with organ-specific antibody. In such embodiments, the liposomes are targeted to and taken up selectively by the organ. In yet other embodiments, the compound as described herein is provided in the form of a rapid release formulation, in the form of an extended release formulation, or in the form of an intermediate release formulation. In yet other embodiments, the compound described herein is administered topically.

The compounds according to the invention are effective over a wide dosage range. For example, in the treatment of adult humans, dosages from 0.01 to 1000 mg, from 0.5 to 100 mg, from 1 to 50 mg per day, and from 5 to 40 mg per day are examples of dosages that are used in some embodiments. An exemplary dosage is 10 to 30 mg per day. The exact dosage will depend upon the route of administration, the form in which the compound is administered, the subject to be treated, the body weight of the subject to be treated, and the preference and experience of the attending physician.

In some embodiments, a compound of the invention is administered in a single dose. Typically, such administration will be by injection, e.g., intravenous injection, in order to introduce the agent quickly. However, other routes are used as appropriate. A single dose of a compound of the invention may also be used for treatment of an acute condition.

In some embodiments, a compound of the invention is administered in multiple doses. In some embdoiments, dosing is about once, twice, three times, four times, five times, six times, or more than six times per day. In other embodiments, dosing is about once a month, once every two weeks, once a week, or once every other day. In another embodiment a compound of the invention and another agent are administered together about once per day to about 6 times per day. In another embodiment the administration of a compound of the invention and an agent continues for less than about 7 days. In yet another embodiment the administration continues for more than about 6, 10, 14, 28 days, two months, six months, or one year. In some cases, continuous dosing is achieved and maintained as long as necessary.

Administration of the compounds of the invention may continue as long as necessary. In some embodiments, a compound of the invention is administered for more than 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, or 28 days. In some embodiments, a compound of the invention is administered for less than 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, or 1 day. In some embodiments, a compound of the invention is administered chronically on an ongoing basis, e.g., for the treatment of chronic effects.

In some embodiments, the compounds of the invention are administered in dosages. It is known in the art that due to intersubject variability in compound pharmacokinetics, individualization of dosing regimen is necessary for optimal therapy. Dosing for a compound of the invention may be found by routine experimentation in light of the instant disclosure.

In some embodiments, the compounds described herein are formulated into pharmaceutical compositions. In specific embodiments, pharmaceutical compositions are formulated in a conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Any pharmaceutically acceptable techniques, carriers, and excipients are used as suitable to formulate the pharmaceutical compositions described herein: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999).

Provided herein are pharmaceutical compositions comprising a compound of structure (I) and a pharmaceutically acceptable diluent(s), excipient(s), or carrier(s). In certain embodiments, the compounds described are administered as pharmaceutical compositions in which compounds of structure (I) are mixed with other active ingredients, as in combination therapy. Encompassed herein are all combinations of actives set forth in the combination therapies section below and throughout this disclosure. In specific embodiments, the pharmaceutical compositions include one or more compounds of structure (I).

A pharmaceutical composition, as used herein, refers to a mixture of a compound of structure (I) with other chemical components, such as carriers, stabilizers, diluents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, and/or excipients. In certain embodiments, the pharmaceutical composition facilitates administration of the compound to an organism. In some embodiments, practicing the methods of treatment or use provided herein, therapeutically effective amounts of compounds of structure (I) provided herein are administered in a pharmaceutical composition to a mammal having a disease, disorder or medical condition to be treated. In specific embodiments, the mammal is a human. In certain embodiments, therapeutically effective amounts vary depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and other factors. The compounds described herein are used singly or in combination with one or more therapeutic agents as components of mixtures.

In one embodiment, one or more compounds of structure (I) is formulated in an aqueous solutions. In specific embodiments, the aqueous solution is selected from, by way of example only, a physiologically compatible buffer, such as Hank's solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer. In other embodiments, one or more compound of structure (I) is/are formulated for transmucosal administration. In specific embodiments, transmucosal formulations include penetrants

that are appropriate to the barrier to be permeated. In still other embodiments wherein the compounds described herein are formulated for other parenteral injections, appropriate formulations include aqueous or nonaqueous solutions. In specific embodiments, such solutions include physiologically compatible buffers and/or excipients.

In another embodiment, compounds described herein are formulated for oral administration. Compounds described herein are formulated by combining the active compounds with, e.g., pharmaceutically acceptable carriers or excipients. In various embodiments, the compounds described herein are formulated in oral dosage forms that include, by way of example only, tablets, powders, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, elixirs, slurries, suspensions and the like.

In certain embodiments, pharmaceutical preparations for oral use are obtained by mixing one or more solid excipient with one or more of the compounds described herein, optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients are, in particular, fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; cellulose preparations such as: for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, gum tragacanth, methylcellulose, microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose; or others such as: polyvinylpyrrolidone (PVP or povidone) or calcium phosphate. In specific embodiments, disintegrating agents are optionally added. Disintegrating agents include, by way of example only, cross-linked croscarmellose sodium, polyvinylpyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

In one embodiment, dosage forms, such as dragee cores and tablets, are provided with one or more suitable coating. In specific embodiments, concentrated sugar solutions are used for coating the dosage form. The sugar solutions, optionally contain additional components, such as by way of example only, gum arabic, talc, polyvinylpyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs and/or pigments are also optionally added to the coatings for identification purposes.

Additionally, the dyestuffs and/or pigments are optionally utilized to characterize different combinations of active compound doses.

In certain embodiments, therapeutically effective amounts of at least one of the compounds described herein are formulated into other oral dosage forms. Oral dosage forms include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. In specific embodiments, push-fit capsules contain the active ingredients in admixture with one or more filler. Fillers include, by way of example only, lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In other embodiments, soft capsules, contain one or more active compound that is dissolved or suspended in a suitable liquid. Suitable liquids include, by way of example only, one or more fatty oil, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycol. In addition, stabilizers are optionally added.

In other embodiments, therapeutically effective amounts of at least one of the compounds described herein are formulated for buccal or sublingual administration. Formulations suitable for buccal or sublingual administration include, by way of example only, tablets, lozenges, or gels. In still other embodiments, the compounds described herein are formulated for parental injection, including formulations suitable for bolus injection or continuous infusion. In specific embodiments, formulations for injection are presented in unit dosage form (e.g., in ampoules) or in multi-dose containers. Preservatives are, optionally, added to the injection formulations. In still other embodiments, the pharmaceutical compositions are formulated in a form suitable for parenteral injection as sterile suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles. Parenteral injection formulations optionally contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. In specific embodiments, pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form. In additional embodiments, suspensions of the active compounds (e.g., compounds of structure (I)) are prepared as appropriate oily injection suspensions. Suitable lipophilic solvents or vehicles for use in the pharmaceutical compositions described herein include, by way of example only, fatty oils such as sesame oil, or synthetic fatty acid esters, such as ethyl

oleate or triglycerides, or liposomes. In certain specific embodiments, aqueous injection suspensions contain substances which increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension contains suitable stabilizers or agents which increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions. Alternatively, in other embodiments, the active ingredient is in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

In still other embodiments, the compounds of structure (I) are administered topically. The compounds described herein are formulated into a variety of topically administrable compositions, such as solutions, suspensions, lotions, gels, pastes, medicated sticks, balms, creams or ointments. Such pharmaceutical compositions optionally contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

In yet other embodiments, the compounds of structure (I) are formulated for transdermal administration. In specific embodiments, transdermal formulations employ transdermal delivery devices and transdermal delivery patches and can be lipophilic emulsions or buffered, aqueous solutions, dissolved and/or dispersed in a polymer or an adhesive. In various embodiments, such patches are constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents. In additional embodiments, the transdermal delivery of the compounds of structure (I) is accomplished by means of iontophoretic patches and the like. In certain embodiments, transdermal patches provide controlled delivery of the compounds of structure (I). In specific embodiments, the rate of absorption is slowed by using rate-controlling membranes or by trapping the compound within a polymer matrix or gel. In alternative embodiments, absorption enhancers are used to increase absorption. Absorption enhancers or carriers include absorbable pharmaceutically acceptable solvents that assist passage through the skin. For example, in one embodiment, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

In other embodiments, the compounds of structure (I) are formulated for administration by inhalation. Various forms suitable for administration by inhalation include, but are not limited to, aerosols, mists or powders. Pharmaceutical compositions of any of compound of structure (I) are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant (*e.g.*, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas). In specific embodiments, the dosage unit of a pressurized aerosol is determined by providing a valve to deliver a metered amount. In certain embodiments, capsules and cartridges of, such as, by way of example only, gelatin for use in an inhaler or insufflator are formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

In still other embodiments, the compounds of structure (I) are formulated in rectal compositions such as enemas, rectal gels, rectal foams, rectal aerosols, suppositories, jelly suppositories, or retention enemas, containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides, as well as synthetic polymers such as polyvinylpyrrolidone, PEG, and the like. In suppository forms of the compositions, a low-melting wax such as, but not limited to, a mixture of fatty acid glycerides, optionally in combination with cocoa butter is first melted.

In certain embodiments, pharmaceutical compositions are formulated in any conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Any pharmaceutically acceptable techniques, carriers, and excipients are optionally used as suitable. Pharmaceutical compositions comprising a compound of structure (I) are manufactured in a conventional manner, such as, by way of example only, by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or compression processes.

Pharmaceutical compositions include at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient and at least one compound of structure (I).

described herein as an active ingredient. The active ingredient is in free-acid or free-base form, or in a pharmaceutically acceptable salt form. In addition, the methods and pharmaceutical compositions described herein include the use of N-oxides, crystalline forms (also known as polymorphs), as well as active metabolites of these compounds having the same type of activity. All tautomers of the compounds described herein are included within the scope of the compounds presented herein. Additionally, the compounds described herein encompass unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. The solvated forms of the compounds presented herein are also considered to be disclosed herein. In addition, the pharmaceutical compositions optionally include other medicinal or pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regularing the osmotic pressure, buffers, and/or other therapeutically valuable substances.

Methods for the preparation of compositions comprising the compounds described herein include formulating the compounds with one or more inert, pharmaceutically acceptable excipients or carriers to form a solid, semi-solid or liquid. Solid compositions include, but are not limited to, powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets, and suppositories. Liquid compositions include solutions in which a compound is dissolved, emulsions comprising a compound, or a solution containing liposomes, micelles, or nanoparticles comprising a compound as disclosed herein. Semi-solid compositions include, but are not limited to, gels, suspensions and creams. The form of the pharmaceutical compositions described herein include liquid solutions or suspensions, solid forms suitable for solution or suspension in a liquid prior to use, or as emulsions. These compositions also optionally contain minor amounts of nontoxic, auxiliary substances, such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, and so forth.

In some embodiments, pharmaceutical composition comprising at least one compound of structure (I) illustratively takes the form of a liquid where the agents are present in solution, in suspension or both. Typically when the composition is administered as a solution or suspension a first portion of the agent is present in solution and a second portion of the agent is present in particulate form, in suspension

in a liquid matrix. In some embodiments, a liquid composition includes a gel formulation. In other embodiments, the liquid composition is aqueous.

In certain embodiments, useful aqueous suspensions contain one or more polymers as suspending agents. Useful polymers include water-soluble polymers such as cellulosic polymers, e.g., hydroxypropyl methylcellulose, and water-insoluble polymers such as cross-linked carboxyl-containing polymers. Certain pharmaceutical compositions described herein comprise a mucoadhesive polymer, selected for example from carboxymethylcellulose, carbomer (acrylic acid polymer), poly(methylmethacrylate), polyacrylamide, polycarbophil, acrylic acid/butyl acrylate copolymer, sodium alginate and dextran.

Useful pharmaceutical compositions also, optionally, include solubilizing agents to aid in the solubility of a compound of structure (I). The term "solubilizing agent" generally includes agents that result in formation of a micellar solution or a true solution of the agent. Certain acceptable nonionic surfactants, for example polysorbate 80, are useful as solubilizing agents, as can ophthalmically acceptable glycols, polyglycols, e.g., polyethylene glycol 400, and glycol ethers.

Furthermore, useful pharmaceutical compositions optionally include one or more pH adjusting agents or buffering agents, including acids such as acetic, boric, citric, lactic, phosphoric and hydrochloric acids; bases such as sodium hydroxide, sodium phosphate, sodium borate, sodium citrate, sodium acetate, sodium lactate and tris-hydroxymethylaminomethane; and buffers such as citrate/dextrose, sodium bicarbonate and ammonium chloride. Such acids, bases and buffers are included in an amount required to maintain pH of the composition in an acceptable range.

Additionally, useful compositions also, optionally, include one or more salts in an amount required to bring osmolality of the composition into an acceptable range. Such salts include those having sodium, potassium or ammonium cations and chloride, citrate, ascorbate, borate, phosphate, bicarbonate, sulfate, thiosulfate or bisulfite anions; suitable salts include sodium chloride, potassium chloride, sodium thiosulfate, sodium bisulfite and ammonium sulfate.

Other useful pharmaceutical compositions optionally include one or more preservatives to inhibit microbial activity. Suitable preservatives include

mercury-containing substances such as merfen and thiomersal; stabilized chlorine dioxide; and quaternary ammonium compounds such as benzalkonium chloride, cetyltrimethylammonium bromide and cetylpyridinium chloride.

Still other useful compositions include one or more surfactants to enhance physical stability or for other purposes. Suitable nonionic surfactants include polyoxyethylene fatty acid glycerides and vegetable oils, e.g., polyoxyethylene (60) hydrogenated castor oil; and polyoxyethylene alkylethers and alkylphenyl ethers, e.g., octoxynol 10, octoxynol 40.

Still other useful compositions include one or more antioxidants to enhance chemical stability where required. Suitable antioxidants include, by way of example only, ascorbic acid and sodium metabisulfite.

In certain embodiments, aqueous suspension compositions are packaged in single-dose non-reclosable containers. Alternatively, multiple-dose reclosable containers are used, in which case it is typical to include a preservative in the composition.

In alternative embodiments, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds are employed. Liposomes and emulsions are examples of delivery vehicles or carriers useful herein. In certain embodiments, organic solvents such as N-methylpyrrolidone are also employed. In additional embodiments, the compounds described herein are delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic agent. Various sustained-release materials are useful herein. In some embodiments, sustained-release capsules release the compounds for a few weeks up to over 100 days. Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization are employed.

In certain embodiments, the formulations described herein comprise one or more antioxidants, metal chelating agents, thiol containing compounds and/or other general stabilizing agents. Examples of such stabilizing agents, include, but are not limited to: (a) about 0.5% to about 2% w/v glycerol, (b) about 0.1% to about 1% w/v methionine, (c) about 0.1% to about 2% w/v monothioglycerol, (d) about 1 mM to about 10 mM EDTA, (e) about 0.01% to about 2% w/v ascorbic acid, (f) 0.003% to

about 0.02% w/v polysorbate 80, (g) 0.001% to about 0.05% w/v. polysorbate 20, (h) arginine, (i) heparin, (j) dextran sulfate, (k) cyclodextrins, (l) pentosan polysulfate and other heparinoids, (m) divalent cations such as magnesium and zinc; or (n) combinations thereof.

In some embodiments, the concentration of one or more compounds provided in the pharmaceutical compositions of the present invention is less than 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, or 0.0001% w/w, w/v or v/v.

In some embodiments, the concentration of one or more compounds of the invention is greater than 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 125% , 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, or 0.0001% w/w, w/v, or v/v.

In some embodiments, the concentration of one or more compounds of the invention is in the range from approximately 0.0001% to approximately 50%, approximately 0.001% to approximately 40 %, approximately 0.01% to approximately 30%, approximately 0.02% to approximately 29%, approximately 0.03% to approximately 28%, approximately 0.04% to approximately 27%, approximately 0.05% to approximately 26%, approximately 0.06% to approximately 25%, approximately 0.07% to approximately 24%, approximately 0.08% to approximately 23%,

approximately 0.09% to approximately 22%, approximately 0.1% to approximately 21%, approximately 0.2% to approximately 20%, approximately 0.3% to approximately 19%, approximately 0.4% to approximately 18%, approximately 0.5% to approximately 17%, approximately 0.6% to approximately 16%, approximately 0.7% to approximately 15%, approximately 0.8% to approximately 14%, approximately 0.9% to approximately 12%, approximately 1% to approximately 10% w/w, w/v or v/v.

In some embodiments, the concentration of one or more compounds of the invention is in the range from approximately 0.001% to approximately 10%, approximately 0.01% to approximately 5%, approximately 0.02% to approximately 4.5%, approximately 0.03% to approximately 4%, approximately 0.04% to approximately 3.5%, approximately 0.05% to approximately 3%, approximately 0.06% to approximately 2.5%, approximately 0.07% to approximately 2%, approximately 0.08% to approximately 1.5%, approximately 0.09% to approximately 1%, approximately 0.1% to approximately 0.9% w/w, w/v or v/v.

In some embodiments, the amount of one or more compounds of the invention is equal to or less than 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, or 0.0001 g.

In some embodiments, the amount of one or more compounds of the invention is more than 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, , 0.15 g, 0.2 g, , 0.25 g, 0.3 g, , 0.35 g, 0.4 g, , 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, , 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, or 10 g.

In some embodiments, the amount of one or more compounds of the invention is in the range of 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-8 g, 0.005-7 g, 0.01-6 g, 0.05-5 g, 0.1-4 g, 0.5-4 g, or 1-3 g.

Kits/Articles of Manufacture

For use in the therapeutic applications described herein, kits and articles of manufacture are also provided. In some embodiments, such kits comprise a carrier, package, or container that is compartmentalized to receive one or more containers such as vials, tubes, and the like, each of the container(s) comprising one of the separate elements to be used in a method described herein. Suitable containers include, for example, bottles, vials, syringes, and test tubes. The containers are formed from a variety of materials such as glass or plastic.

The articles of manufacture provided herein contain packaging materials. Packaging materials for use in packaging pharmaceutical products include those found in, e.g., U.S. Pat. Nos. 5,323,907, 5,052,558 and 5,033,252. Examples of pharmaceutical packaging materials include, but are not limited to, blister packs, bottles, tubes, inhalers, pumps, bags, vials, containers, syringes, bottles, and any packaging material suitable for a selected formulation and intended mode of administration and treatment. For example, the container(s) includes one or more compounds described herein, optionally in a composition or in combination with another agent as disclosed herein. The container(s) optionally have a sterile access port (for example the container is an intravenous solution bag or a vial having a stopper pierceable by a hypodermic injection needle). Such kits optionally comprising a compound with an identifying description or label or instructions relating to its use in the methods described herein.

For example, a kit typically includes one or more additional containers, each with one or more of various materials (such as reagents, optionally in concentrated form, and/or devices) desirable from a commercial and user standpoint for use of a compound described herein. Non-limiting examples of such materials include, but not limited to, buffers, diluents, filters, needles, syringes; carrier, package, container, vial and/or tube labels listing contents and/or instructions for use, and package inserts with

instructions for use. A set of instructions will also typically be included. A label is optionally on or associated with the container. For example, a label is on a container when letters, numbers or other characters forming the label are attached, molded or etched into the container itself, a label is associated with a container when it is present within a receptacle or carrier that also holds the container, e.g., as a package insert. In addition, a label is used to indicate that the contents are to be used for a specific therapeutic application. In addition, the label indicates directions for use of the contents, such as in the methods described herein. In certain embodiments, the pharmaceutical compositions is presented in a pack or dispenser device which contains one or more unit dosage forms containing a compound provided herein. The pack for example contains metal or plastic foil, such as a blister pack. Or, the pack or dispenser device is accompanied by instructions for administration. Or, the pack or dispenser is accompanied with a notice associated with the container in form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use, or sale of pharmaceuticals, which notice is reflective of approval by the agency of the form of the drug for human or veterinary administration. Such notice, for example, is the labeling approved by the U.S. Food and Drug Administration for prescription drugs, or the approved product insert. In some embodiments, compositions containing a compound provided herein formulated in a compatible pharmaceutical carrier are prepared, placed in an appropriate container, and labeled for treatment of an indicated condition.

Methods

The present invention provides a method of inhibiting RAS-mediated cell signaling comprising contacting a cell with an effective amount of one or more compounds disclosed herein. Inhibition of RAS-mediated signal transduction can be assessed and demonstrated by a wide variety of ways known in the art. Non-limiting examples include a showing of (a) a decrease in GTPase activity of RAS; (b) a decrease in GTP binding affinity or an increase in GDP binding affinity; (c) an increase in K off of GTP or a decrease in K off of GDP; (d) a decrease in the levels of signaling transduction molecules downstream in the RAS pathway, such as a decrease in pMEK level; and/or (e) a decrease in binding of RAS complex to downstream signaling

molecules including but not limited to Raf. Kits and commercially available assays can be utilized for determining one or more of the above.

The invention also provides methods of using the compounds or pharmaceutical compositions of the present invention to treat disease conditions, including but not limited to conditions implicated by G12C KRAS, HRAS or NRAS mutation, G12C HRAS mutation and/or G12C NRAS mutation (*e.g.*, cancer).

In some embodiments, a method for treatment of cancer is provided, the method comprising administering an effective amount of any of the foregoing pharmaceutical compositions comprising a compound of structure (I) to a subject in need thereof. In some embodiments, the cancer is mediated by a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation. In other embodiments, the cancer is pancreatic cancer, colon cancer, MYH associated polyposis, colorectal cancer or lung cancer.

In some embodiments the invention provides method of treating a disorder in a subject in need thereof, wherein the said method comprises determining if the subject has a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation and if the subject is determined to have the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation, then administering to the subject a therapeutically effective dose of at least one compound of structure (I) or a pharmaceutically acceptable salt, ester, prodrug, tautomer, solvate, hydrate or derivative thereof.

The disclosed compounds strongly inhibit anchorage-independent cell growth and therefore have the potential to inhibit tumor metastasis. Accordingly, in another embodiment the disclosure provides a method for inhibiting tumor metastasis, the method comprising administering an effective amount a pharmaceutical composition of comprising any of the compounds disclosed herein and a pharmaceutically acceptable carrier to a subject in need thereof.

KRAS, HRAS or NRAS G12C mutations have also been identified in hematological malignancies (e.g., cancers that affect blood, bone marrow and/or lymph nodes). Accordingly, certain embodiments are directed to administration of a disclosed compounds (e.g., in the form of a pharmaceutical composition) to a patient in need of treatment of a hematological malignancy. Such malignancies include, but are not limited to leukemias and lymphomas. For example, the presently disclosed compounds

can be used for treatment of diseases such as Acute lymphoblastic leukemia (ALL), Acute myelogenous leukemia (AML), Chronic lymphocytic leukemia (CLL), small lymphocytic lymphoma (SLL), Chronic myelogenous leukemia (CML), Acute monocytic leukemia (AMoL) and/ or other leukemias. In other embodiments, the compounds are useful for treatment of lymphomas such as all subtypes of Hodgkins lymphoma or non-Hodgkins lymphoma.

Determining whether a tumor or cancer comprises a G12C KRAS, HRAS or NRAS mutation can be undertaken by assessing the nucleotide sequence encoding the KRAS, HRAS or NRAS protein, by assessing the amino acid sequence of the KRAS, HRAS or NRAS protein, or by assessing the characteristics of a putative KRAS, HRAS or NRAS mutant protein. The sequence of wild-type human KRAS, HRAS or NRAS is known in the art, (e.g. Accession No. NP203524).

Methods for detecting a mutation in a KRAS, HRAS or NRAS nucleotide sequence are known by those of skill in the art. These methods include, but are not limited to, polymeRASe chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assays, polymeRASe chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) assays, real-time PCR assays, PCR sequencing, mutant allele-specific PCR amplification (MASA) assays, direct sequencing, primer extension reactions, electrophoresis, oligonucleotide ligation assays, hybridization assays, TaqMan assays, SNP genotyping assays, high resolution melting assays and microarray analyses. In some embodiments, samples are evaluated for G12C KRAS, HRAS or NRAS mutations by real-time PCR. In real-time PCR, fluorescent probes specific for the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation are used. When a mutation is present, the probe binds and fluorescence is detected. In some embodiments, the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation is identified using a direct sequencing method of specific regions (e.g., exon 2 and/or exon 3) in the KRAS, HRAS or NRAS gene. This technique will identify all possible mutations in the region sequenced.

Methods for detecting a mutation in a KRAS, HRAS or NRAS protein are known by those of skill in the art. These methods include, but are not limited to, detection of a KRAS, HRAS or NRAS mutant using a binding agent (e.g., an antibody)

specific for the mutant protein, protein electrophoresis and Western blotting, and direct peptide sequencing.

Methods for determining whether a tumor or cancer comprises a G12C KRAS, HRAS or NRAS mutation can use a variety of samples. In some embodiments, the sample is taken from a subject having a tumor or cancer. In some embodiments, the sample is taken from a subject having a cancer or tumor. In some embodiments, the sample is a fresh tumor/cancer sample. In some embodiments, the sample is a frozen tumor/cancer sample. In some embodiments, the sample is a formalin-fixed paraffin-embedded sample. In some embodiments, the sample is processed to a cell lysate. In some embodiments, the sample is processed to DNA or RNA.

The invention also relates to a method of treating a hyperproliferative disorder in a mammal that comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, ester, prodrug, solvate, hydrate or derivative thereof. In some embodiments, said method relates to the treatment of cancer such as acute myeloid leukemia, cancer in adolescents, adrenocortical carcinoma childhood, AIDS-related cancers (e.g. Lymphoma and Kaposi's Sarcoma), anal cancer, appendix cancer, astrocytomas, atypical teratoid, basal cell carcinoma, bile duct cancer, bladder cancer, bone cancer, brain stem glioma, brain tumor, breast cancer, bronchial tumors, burkitt lymphoma, carcinoid tumor, atypical teratoid, embryonal tumors, germ cell tumor, primary lymphoma, cervical cancer, childhood cancers, chordoma, cardiac tumors, chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic myelogenous leukemia (CML), chronic myeloproliferative disorders, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma, cutaneous T-cell lymphoma, extrahepatic ductal carcinoma in situ (DCIS), embryonal tumors, CNS cancer, endometrial cancer, ependymoma, esophageal cancer, esthesioneuroblastoma, ewing sarcoma, extracranial germ cell tumor, extragonadal germ cell tumor, eye cancer, fibrous histiocytoma of bone, gall bladder cancer, gastric cancer, gastrointestinal carcinoid tumor, gastrointestinal stromal tumors (GIST), germ cell tumor, gestational trophoblastic tumor, hairy cell leukemia, head and neck cancer, heart cancer, liver cancer, hodgkin lymphoma, hypopharyngeal cancer, intraocular melanoma, islet cell tumors, pancreatic neuroendocrine tumors, kidney cancer,

laryngeal cancer, lip and oral cavity cancer, liver cancer, lobular carcinoma in situ (LCIS), lung cancer, lymphoma, metastatic squamous neck cancer with occult primary, midline tract carcinoma, mouth cancer multiple endocrine neoplasia syndromes, multiple myeloma/plasma cell neoplasm, mycosis fungoides, myelodysplastic syndromes, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, multiple myeloma, merkel cell carcinoma, malignant mesothelioma, malignant fibrous histiocytoma of bone and osteosarcoma, nasal cavity and paranasal sinus cancer, nasopharyngeal cancer, neuroblastoma, non-hodgkin lymphoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), oral cancer, lip and oral cavity cancer, oropharyngeal cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillomatosis, paraganglioma, paranasal sinus and nasal cavity cancer, parathyroid cancer, penile cancer, pharyngeal cancer, pleuropulmonary blastoma, primary central nervous system (CNS) lymphoma, prostate cancer, rectal cancer, transitional cell cancer, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, salivary gland cancer, skin cancer, stomach (gastric) cancer, small cell lung cancer, small intestine cancer, soft tissue sarcoma, T-Cell lymphoma, testicular cancer, throat cancer, thymoma and thymic carcinoma, thyroid cancer, transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter, trophoblastic tumor, unusual cancers of childhood, urethral cancer, uterine sarcoma, vaginal cancer, vulvar cancer, or Viral-Induced cancer. In some embodiments, said method relates to the treatment of a non-cancerous hyperproliferative disorder such as benign hyperplasia of the skin (e. g., psoriasis), restenosis, or prostate (e. g., benign prostatic hypertrophy (BPH)).

In certain particular embodiments, the invention relates to methods for treatment of lung cancers, the methods comprise administering an effective amount of any of the above described compound (or a pharmaceutical composition comprising the same) to a subject in need thereof. In certain embodiments the lung cancer is a non-small cell lung carcinoma (NSCLC), for example adenocarcinoma, squamous-cell lung carcinoma or large-cell lung carcinoma. In other embodiments, the lung cancer is a small cell lung carcinoma. Other lung cancers treatable with the disclosed compounds include, but are not limited to, glandular tumors, carcinoid tumors and undifferentiated carcinomas.

Subjects that can be treated with compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salt, ester, prodrug, solvate, tautomer, hydrate or derivative of said compounds, according to the methods of this invention include, for example, subjects that have been diagnosed as having acute myeloid leukemia, acute myeloid leukemia, cancer in adolescents, adrenocortical carcinoma childhood, AIDS-related cancers (e.g. Lymphoma and Kaposi's Sarcoma), anal cancer, appendix cancer, astrocytomas, atypical teratoid, basal cell carcinoma, bile duct cancer, bladder cancer, bone cancer, brain stem glioma, brain tumor, breast cancer, bronchial tumors, burkitt lymphoma, carcinoid tumor, atypical teratoid, embryonal tumors, germ cell tumor, primary lymphoma, cervical cancer, childhood cancers, chordoma, cardiac tumors, chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic myelogenous leukemia (CML), chronic myleoproliferative disorders, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma, cutaneous T-cell lymphoma, extrahepatic ductal carcinoma in situ (DCIS), embryonal tumors, CNS cancer, endometrial cancer, ependymoma, esophageal cancer, esthesioneuroblastoma, ewing sarcoma, extracranial germ cell tumor, extragonadal germ cell tumor, eye cancer, fibrous histiocytoma of bone, gall bladder cancer, gastric cancer, gastrointestinal carcinoid tumor, gastrointestinal stromal tumors (GIST), germ cell tumor, gestational trophoblastic tumor, hairy cell leukemia, head and neck cancer, heart cancer, liver cancer, hodgkin lymphoma, hypopharyngeal cancer, intraocular melanoma, islet cell tumors, pancreatic neuroendocrine tumors, kidney cancer, laryngeal cancer, lip and oral cavity cancer, liver cancer, lobular carcinoma in situ (LCIS), lung cancer, lymphoma, metastatic squamous neck cancer with occult primary, midline tract carcinoma, mouth cancer multiple endocrine neoplasia syndromes, multiple myeloma/plasma cell neoplasm, mycosis fungoides, myelodysplastic syndromes, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, multiple myeloma, merkel cell carcinoma, malignant mesothelioma, malignant fibrous histiocytoma of bone and osteosarcoma, nasal cavity and paranasal sinus cancer, nasopharyngeal cancer, neuroblastoma, non-hodgkin lymphoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), oral cancer, lip and oral cavity cancer, oropharyngeal cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillomatosis, paraganglioma, paranasal sinus and nasal cavity cancer, parathyroid cancer, penile cancer, pharyngeal cancer, pleuropulmonary

blastoma, primary central nervous system (CNS) lymphoma, prostate cancer, rectal cancer, transitional cell cancer, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, salivary gland cancer, skin cancer, stomach (gastric) cancer, small cell lung cancer, small intestine cancer, soft tissue sarcoma, T-Cell lymphoma, testicular cancer, throat cancer, thymoma and thymic carcinoma, thyroid cancer, transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter, trophoblastic tumor, unusual cancers of childhood, urethral cancer, uterine sarcoma, vaginal cancer, vulvar cancer, or Viral-Induced cancer. In some embodiments subjects that are treated with the compounds of the invention include subjects that have been diagnosed as having a non-cancerous hyperproliferative disorder such as benign hyperplasia of the skin (e. g., psoriasis), restenosis, or prostate (e. g., benign prostatic hypertrophy (BPH)).

The invention further provides methods of modulating a G12C Mutant KRAS, HRAS or NRAS protein activity by contacting the protein with an effective amount of a compound of the invention. Modulation can be inhibiting or activating protein activity. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting protein activity by contacting the G12C Mutant KRAS, HRAS or NRAS protein with an effective amount of a compound of the invention in solution. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting the G12C Mutant KRAS, HRAS or NRAS protein activity by contacting a cell, tissue, organ that express the protein of interest. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting protein activity in subject including but not limited to rodents and mammal (e.g., human) by administering into the subject an effective amount of a compound of the invention. In some embodiments, the percentage modulation exceeds 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90%. In some embodiments, the percentage of inhibiting exceeds 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90%.

In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting KRAS, HRAS or NRAS G12C activity in a cell by contacting said cell with an amount of a compound of the invention sufficient to inhibit the activity of KRAS, HRAS or NRAS G12C in said cell. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting KRAS, HRAS or NRAS G12C activity in a tissue by contacting said tissue with an amount of a compound of the invention sufficient to inhibit the activity of

KRAS, HRAS or NRAS G12C in said tissue. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting KRAS, HRAS or NRAS G12C activity in an organism by contacting said organism with an amount of a compound of the invention sufficient to inhibit the activity of KRAS, HRAS or NRAS G12C in said organism. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting KRAS, HRAS or NRAS G12C activity in an animal by contacting said animal with an amount of a compound of the invention sufficient to inhibit the activity of KRAS, HRAS or NRAS G12C in said animal. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting KRAS, HRAS or NRAS G12C activity in a mammal by contacting said mammal with an amount of a compound of the invention sufficient to inhibit the activity of KRAS, HRAS or NRAS G12C in said mammal. In some embodiments, the invention provides methods of inhibiting KRAS, HRAS or NRAS G12C activity in a human by contacting said human with an amount of a compound of the invention sufficient to inhibit the activity of KRAS, HRAS or NRAS G12C in said human. The present invention provides methods of treating a disease mediated by KRAS, HRAS or NRAS G12C activity in a subject in need of such treatment.

The present invention also provides methods for combination therapies in which an agent known to modulate other pathways, or other components of the same pathway, or even overlapping sets of target enzymes are used in combination with a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, ester, prodrug, solvate, tautomer, hydrate or derivative thereof. In one aspect, such therapy includes but is not limited to the combination of one or more compounds of the invention with chemotherapeutic agents, therapeutic antibodies, and radiation treatment, to provide a synergistic or additive therapeutic effect.

Many chemotherapeutics are presently known in the art and can be used in combination with the compounds of the invention. In some embodiments, the chemotherapeutic is 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.

Non-limiting examples are chemotherapeutic agents, cytotoxic agents, and non-peptide small molecules such as Gleevec® (Imatinib Mesylate), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamide), Iressa® (gefitinib), and Adriamycin as well as a host of chemotherapeutic agents. Non-limiting examples of chemotherapeutic agents include alkylating agents such as thiotepa and cyclosphosphamide (CYTOXANTM); alkyl sulfonates such as busulfan, improsulfan and piposulfan; aziridines such as benzodopa, carboquone, meturedopa, and uredopa; ethylenimines and methylamelamines including altretamine, triethylenemelamine, trietylenephosphoramide, triethylenethiophosphaoramide and trimethylolomelamine; nitrogen mustards such as chlorambucil, chlornaphazine, cholophosphamide, estramustine, ifosfamide, mechlorethamine, mechlorethamine oxide hydrochloride, melphalan, novembichin, phenesterine, prednimustine, trofosfamide, uracil mustard; nitrosureas such as carmustine, chlorozotocin, fotemustine, lomustine, nimustine, ranimustine; antibiotics such as aclacinomysins, actinomycin, authramycin, azaserine, bleomycins, cactinomycin, calicheamicin, carabicin, carminomycin, carzinophilin, CasodexTM, chromomycins, dactinomycin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, doxorubicin, epirubicin, esorubicin, idarubicin, marcellomycin, mitomycins, mycophenolic acid, nogalamycin, olivomycins, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; anti-metabolites such as methotrexate and 5-fluorouracil (5-FU); folic acid analogues such as denopterin, methotrexate, pteropterin, trimetrexate; purine analogs such as fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine; pyrimidine analogs such as ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, dideoxyuridine, doxifluridine, enocitabine, floxuridine, androgens such as calusterone, dromostanolone propionate, epitiostanol, mepitiostane, testolactone; anti-adrenals such as aminoglutethimide, mitotane, trilostane; folic acid replenisher such as frolinic acid; aceglatone; aldophosphamide glycoside; aminolevulinic acid; amsacrine; bestrabucil; bisantrene; edatraxate; defofamine; demecolcine; diaziquone; elfomithine; elliptinium acetate; etoglucid; gallium nitrate; hydroxyurea; lentinan; lonidamine; mitoguazone; mitoxantrone; mopidamol; nitracrine; pentostatin; phenamet; pirarubicin; podophyllinic acid; 2-ethylhydrazide; procarbazine; PSK.RTM.; razoxane; sizofiran; spirogermanium;

temuazonic acid; triaziquone; 2,2',2"-trichlorotriethylamine; urethan; vindesine; dacarbazine; mannomustine; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosine; arabinoside ("Ara-C"); cyclophosphamide; thiotepa; taxanes, e.g. paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) and docetaxel (TAXOTERETM, Rhone-Poulene Rorer, Antony, France); retinoic acid; esperamicins; capecitabine; and pharmaceutically acceptable salts, acids or derivatives of any of the above. Also included as suitable chemotherapeutic cell conditioners are anti-hormonal agents that act to regulate or inhibit hormone action on tumors such as anti-estrogens including for example tamoxifen, (NolvadexTM), raloxifene, aromatase inhibiting 4(5)-imidazoles, 4-hydroxytamoxifen, trioxifene, keoxifene, LY 117018, onapristone, and toremifene (Fareston); and anti-androgens such as flutamide, nilutamide, bicalutamide, leuprolide, and goserelin; chlorambucil; gemcitabine; 6-thioguanine; mercaptopurine; methotrexate; platinum analogs such as cisplatin and carboplatin; vinblastine; platinum; etoposide (VP-16); ifosfamide; mitomycin C; mitoxantrone; vincristine; vinorelbine; navelbine; novantrone; teniposide; daunomycin; aminopterin; xeloda; ibandronate; camptothecin-11 (CPT-11); topoisomeRASe inhibitor RFS 2000; difluoromethylornithine (DMFO). Where desired, the compounds or pharmaceutical composition of the present invention can be used in combination with commonly prescribed anti-cancer drugs such as Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, Acridine carboxamide, Adecatumumab, 17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin, Alpharadin, Alvocidib, 3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone, Amonafide, Anthracenedione, Anti-CD22 immunotoxins, Antineoplastic, Antitumorigenic herbs, Apaziquone, Atiprimod, Azathioprine, Belotecan, Bendamustine, BIBW 2992, Biricodar, Brostallicin, Bryostatin, Buthionine sulfoximine, CBV (chemotherapy), Calyculin, cell-cycle nonspecific antineoplastic agents, Dichloroacetic acid, Discodermolide, Elsamitrucin, Enocitabine, Epothilone, Eribulin, Everolimus, Exatecan, Exisulind, Ferruginol, Forodesine, Fosfestrol, ICE chemotherapy regimen, IT-101, Imexon, Imiquimod, Indolocarbazole, Irofulven, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomide, Lucanthone, Lurtotecan, Mafosfamide, Mitozolomide, Nafoxidine, Nedaplatin, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Pawpaw,

Pixantrone, Proteasome inhibitor, Rebeccamycin, Resiquimod, Rubitecan, SN-38, Salinosporamide A, Sapacitabine, Stanford V, Swainsonine, Talaporfin, Tariquidar, Tegafur-uracil, Temodar, Tesetaxel, Triplatin tetranitrate, Tris(2-chloroethyl)amine, Troxacitabine, Uramustine, Vadimezan, Vinflunine, ZD6126 or Zosuquidar.

This invention further relates to a method for using the compounds or pharmaceutical compositions provided herein, in combination with radiation therapy for inhibiting abnormal cell growth or treating the hyperproliferative disorder 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 the compound of the invention in this combination therapy can be determined as described herein.

Radiation therapy can be administered through one of several methods, or a combination of methods, including without limitation external-beam therapy, internal radiation therapy, implant radiation, stereotactic radiosurgery, systemic radiation therapy, radiotherapy and permanent or temporary interstitial brachytherapy. The term "brachytherapy," as used herein, refers to radiation therapy delivered by a spatially confined radioactive material inserted into the body at or near a tumor or other proliferative tissue disease site. The term is intended without limitation to include exposure to radioactive isotopes (e.g. At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, and radioactive isotopes of Lu). Suitable radiation sources for use as a cell conditioner of the present invention include both solids and liquids. By way of non-limiting example, the radiation source can be a radionuclide, such as I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 as a solid source, I-125 as a solid source, or other radionuclides that emit photons, beta particles, gamma radiation, or other therapeutic rays. The radioactive material can also be a fluid made from any solution of radionuclide(s), e.g., a solution of I-125 or I-131, or a radioactive fluid can be produced using a slurry of a suitable fluid containing small particles of solid radionuclides, such as Au-198, Y-90. Moreover, the radionuclide(s) can be embodied in a gel or radioactive micro spheres.

Without being limited by any theory, 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 or pharmaceutically acceptable salt, ester, prodrug, solvate, hydrate or derivative thereof, which amount is effective is sensitizing abnormal cells to treatment with radiation. The amount of the compound, salt, or solvate in this method can be determined according to the means for ascertaining effective amounts of such compounds described herein.

The compounds or pharmaceutical compositions of the invention can be used in combination with an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, antiproliferative agents, glycolysis inhibitors, or autophagy inhibitors.

Anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloprotienase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with a compound of the invention and pharmaceutical compositions described herein. Anti-angiogenesis agents include, for example, rapamycin, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib, and bevacizumab. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 96/33172 (published October 24,1996), WO 96/27583 (published March 7,1996), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8,1997), European Patent Application No. 99308617.2 (filed October 29, 1999), WO 98/07697 (published February 26,1998), WO 98/03516 (published January 29,1998), WO 98/34918 (published August 13,1998), WO 98/34915 (published August 13,1998), WO 98/33768 (published August 6,1998), WO 98/30566 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,046 (published July 13,1994), European Patent Publication 931, 788 (published July 28,1999), WO 90/05719 (published May 31,1990), WO 99/52910 (published October 21,1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29667 (published June 17,1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21,1998), European Patent Application No. 99302232.1 (filed March 25,1999), Great Britain Patent Application No. 9912961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No.

60/148,464 (filed August 12,1999), United States Patent 5,863, 949 (issued January 26,1999), United States Patent 5,861, 510 (issued January 19,1999), and European Patent Publication 780,386 (published June 25, 1997), all of which are incorporated herein in their entireties by reference. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or AMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i. e., MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-ll, MMP-12, andMMP-13). Some specific examples of MMP inhibitors useful in the invention are AG-3340, RO 32-3555, and RS 13-0830.

Autophagy inhibitors include, but are not limited to chloroquine, 3-methyladenine, hydroxychloroquine (Plaquenil™), bafilomycin A1, 5-amino-4-imidazole carboxamide riboside (AICAR), okadaic acid, autophagy-suppressive algal toxins which inhibit protein phosphatases of type 2A or type 1, analogues of cAMP, and drugs which elevate cAMP levels such as adenosine, LY204002, N6-mercaptopurine riboside, and vinblastine. In addition, antisense or *si*RNA that inhibits expression of proteins including but not limited to ATG5 (which are implicated in autophagy), may also be used.

The invention also relates to a method of and to a pharmaceutical composition for treating a cardiovascular disease in a mammal which comprises an amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt, ester, prodrug, solvate, tautomer, hydrate or derivative thereof, or an isotopically-labeled derivative thereof, and an amount of one or more therapeutic agents use for the treatment of cardiovascular diseases.

Exemplary agents for use in cardiovascular disease applications are anti-thrombotic agents, e.g., prostacyclin and salicylates, thrombolytic agents, e.g., streptokinase, urokinase, tissue plasminogen activator (TPA) and anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex (APSAC), anti-platelets agents, e.g., acetyl-salicylic acid (ASA) and clopidrogel, vasodilating agents, e.g., nitrates, calcium channel blocking drugs, anti-proliferative agents, e.g., colchicine and alkylating agents, intercalating agents, growth modulating factors such as interleukins, transformation growth factor-beta and congeners of platelet derived growth factor, monoclonal

antibodies directed against growth factors, anti-inflammatory agents, both steroidal and non-steroidal, and other agents that can modulate vessel tone, function, arteriosclerosis, and the healing response to vessel or organ injury post intervention. Antibiotics can also be included in combinations or coatings comprised by the invention. Moreover, a coating can be used to effect therapeutic delivery focally within the vessel wall. By incorporation of the active agent in a swellable polymer, the active agent will be released upon swelling of the polymer.

In some embodiments, the compounds described herein are formulated or administered in conjunction with liquid or solid tissue barriers also known as lubricants. Examples of tissue barriers include, but are not limited to, polysaccharides, polyglycans, seprafilm, interceed and hyaluronic acid.

In some embodiments, medicaments which are administered in conjunction with the compounds described herein include any suitable drugs usefully delivered by inhalation for example, analgesics, e.g. codeine, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl or morphine; anginal preparations, e.g. diltiazem; antiallergics, e.g. cromoglycate, ketotifen or nedocromil; anti-infectives, e.g. cephalosporins, penicillins, streptomycin, sulphonamides, tetracyclines or pentamidine; antihistamines, e.g. methapyrilene; anti-inflammatories, e.g. beclomethasone, flunisolide, budesonide, tipredane, triamcinolone acetonide or fluticasone; antitussives, e.g. noscapine; bronchodilators, e.g. ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalin, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline or (-)-4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]-amino]methyl]benzenemethanol; diuretics, e.g. amiloride; anticholinergics e.g. ipratropium, atropine or oxitropium; hormones, e.g. cortisone, hydrocortisone or prednisolone; xanthines e.g. aminophylline, choline theophyllinate, lysine theophyllinate or theophylline; and therapeutic proteins and peptides, e.g. insulin or glucagon. It will be clear to a person skilled in the art that, where appropriate, the medicaments are used in the form of salts (e.g. as alkali metal or amine salts or as acid addition salts) or as esters (e.g. lower alkyl esters) or as solvates (e.g. hydrates) to optimize the activity and/or stability of the medicament.

Other exemplary therapeutic agents useful for a combination therapy include but are not limited to agents as described above, radiation therapy, hormone antagonists, hormones and their releasing factors, thyroid and antithyroid drugs, estrogens and progestins, androgens, adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones, insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas, agents affecting calcification and bone turnover: calcium, phosphate, parathyroid hormone, vitamin D, calcitonin, vitamins such as water-soluble vitamins, vitamin B complex, ascorbic acid, fat-soluble vitamins, vitamins A, K, and E, growth factors, cytokines, chemokines, muscarinic receptor agonists and antagonists; anticholinesteRASe agents; agents acting at the neuromuscular junction and/or autonomic ganglia; catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor agonists or antagonists; and 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptor agonists and antagonists.

Therapeutic agents can also include agents for pain and inflammation such as histamine and histamine antagonists, bradykinin and bradykinin antagonists, 5-hydroxytryptamine (serotonin), lipid substances that are generated by biotransformation of the products of the selective hydrolysis of membrane phospholipids, eicosanoids, prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory agents, analgesic-antipyretic agents, agents that inhibit the synthesis of prostaglandins and thromboxanes, selective inhibitors of the inducible cyclooxygenase, selective inhibitors of the inducible cyclooxygenase-2, autacoids, paracrine hormones, somatostatin, gastrin, cytokines that mediate interactions involved in humoral and cellular immune responses, lipid-derived autacoids, eicosanoids, β-adrenergic agonists, ipratropium, glucocorticoids, methylxanthines, sodium channel blockers, opioid receptor agonists, calcium channel blockers, membrane stabilizers and leukotriene inhibitors.

Additional therapeutic agents contemplated herein include diuretics, vasopressin, agents affecting the renal conservation of water, renin, angiotensin, agents useful in the treatment of myocardial ischemia, anti-hypertensive agents,

angiotensin converting enzyme inhibitors, β-adrenergic receptor antagonists, agents for the treatment of hypercholesterolemia, and agents for the treatment of dyslipidemia.

Other therapeutic agents contemplated include drugs used for control of gastric acidity, agents for the treatment of peptic ulcers, agents for the treatment of gastroesophageal reflux disease, prokinetic agents, antiemetics, agents used in irritable bowel syndrome, agents used for diarrhea, agents used for constipation, agents used for inflammatory bowel disease, agents used for biliary disease, agents used for pancreatic disease. Therapeutic agents used to treat protozoan infections, drugs used to treat Malaria, Amebiasis, Giardiasis, Trichomoniasis, Trypanosomiasis, and/or Leishmaniasis, and/or drugs used in the chemotherapy of helminthiasis. Other therapeutic agents include antimicrobial agents, sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole quinolones, and agents for urinary tract infections, penicillins, cephalosporins, and other, β-lactam antibiotics, an agent comprising an aminoglycoside, protein synthesis inhibitors, drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, mycobacterium avium complex disease, and leprosy, antifungal agents, antiviral agents including nonretroviral agents and antiretroviral agents.

Examples of therapeutic antibodies that can be combined with a compound of the invention include but are not limited to anti-receptor tyrosine kinase antibodies (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anti CD20 antibodies (rituximab, tositumomab), and other antibodies such as alemtuzumab, bevacizumab, and gemtuzumab.

Moreover, therapeutic agents used for immunomodulation, such as immunomodulators, immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants are contemplated by the methods herein. In addition, therapeutic agents acting on the blood and the blood-forming organs, hematopoietic agents, growth factors, minerals, and vitamins, anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs.

For treating renal carcinoma, one may combine a compound of the present invention with sorafenib and/or avastin. For treating an endometrial disorder, one may combine a compound of the present invention with doxorubicin, taxotere (taxol), and/or cisplatin (carboplatin). For treating ovarian cancer, one may combine a compound of the present invention with cisplatin (carboplatin), taxotere, doxorubicin,

topotecan, and/or tamoxifen. For treating breast cancer, one may combine a compound of the present invention with taxotere (taxol), gemcitabine (capecitabine), tamoxifen, letrozole, tarceva, lapatinib, PD0325901, avastin, herceptin, OSI-906, and/or OSI-930. For treating lung cancer, one may combine a compound of the present invention with taxotere (taxol), gemcitabine, cisplatin, pemetrexed, Tarceva, PD0325901, and/or avastin.

Further therapeutic agents that can be combined with a compound of the invention are found in Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman or the Physician's Desk Reference, both of which are incorporated herein by reference in their entirety.

The compounds described herein can be used in combination with the agents disclosed herein or other suitable agents, depending on the condition being treated. Hence, in some embodiments the one or more compounds of the invention will be co-administered with other agents as described above. When used in combination therapy, the compounds described herein are administered with the second agent simultaneously or separately. This administration in combination can include simultaneous administration of the two agents in the same dosage form, simultaneous administration in separate dosage forms, and separate administration. That is, a compound described herein and any of the agents described above can be formulated together in the same dosage form and administered simultaneously. Alternatively, a compound of the invention and any of the agents described above can be simultaneously administered, wherein both the agents are present in separate formulations. In another alternative, a compound of the present invention can be administered just followed by and any of the agents described above, or vice versa. In some embodiments of the separate administration protocol, a compound of the invention and any of the agents described above are administered a few minutes apart, or a few hours apart, or a few days apart.

The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited

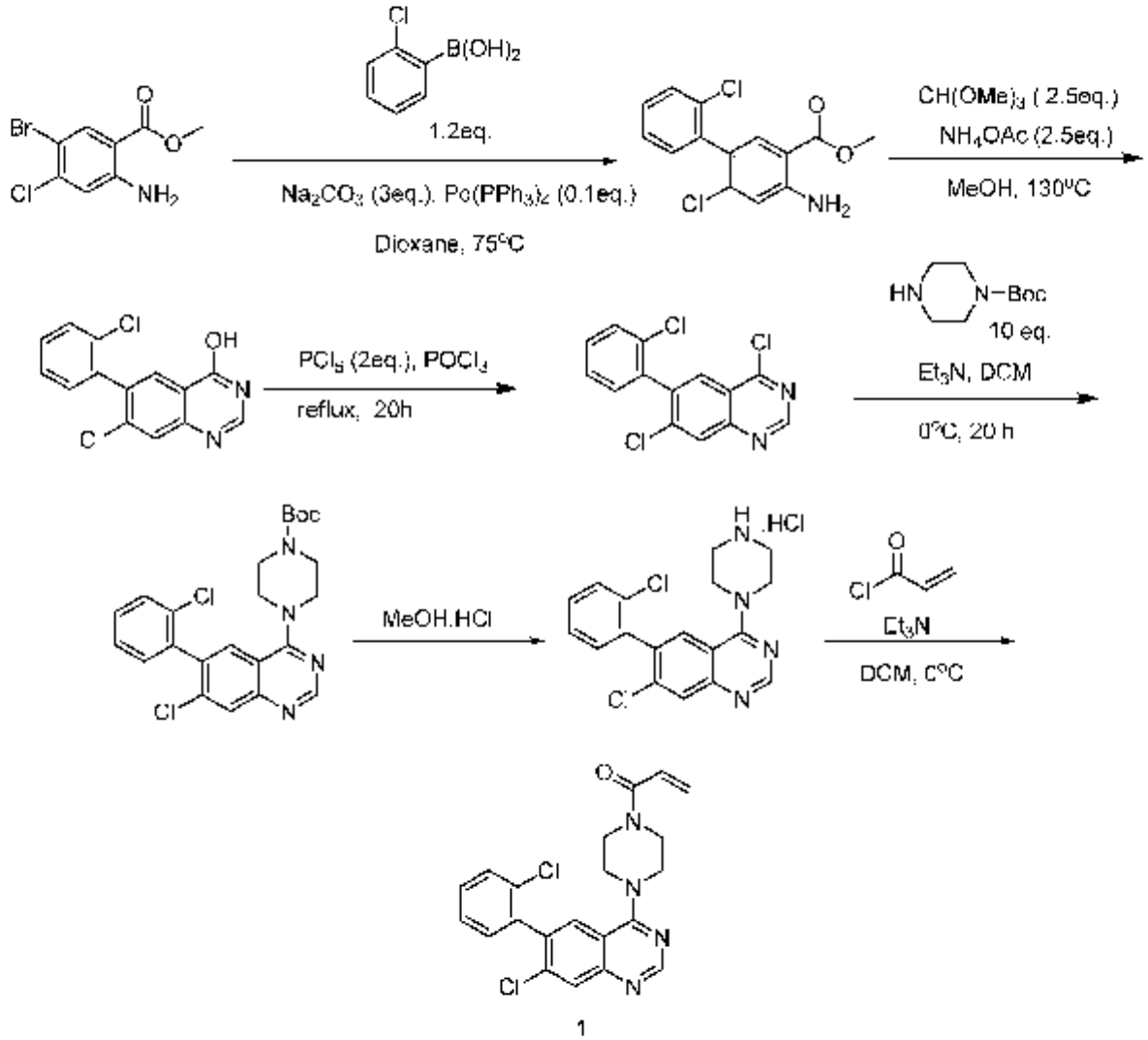
in any way by the scope of the following examples and preparations. In the following examples, and throughout the specification and claims, molecules with a single chiral center, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture. Those molecules with two or more chiral centers, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture of diastereomers. Single enantiomers/diastereomers may be obtained by methods known to those skilled in the art.

EXAMPLES

The following examples are provided for exemplary purposes. Other compounds of structure (1) were prepared according to the following general procedures as indicated in Table 1.

EXAMPLE 1

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-(2-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (1)



1

Compound 1 was prepared according to Method A as described below:

Methyl 2-amino-5-(2-chlorophenyl)-4-chlorobenzoate

A mixture of methyl 2-amino-5-bromo-4-chlorobenzoate (1.2 g, 4.54 mmol), 2-chlorophenylboronic acid (0.85 g, 5.44 mmol), Na_2CO_3 (1.44 g, 13.61 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$ (0.52 g, 0.45 mmol) in 1,4-dioxane (30 mL) and water (6 mL) was stirred at 75°C under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature (RT), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate / petroleum = 8 : 1) to afford the desired product (1.22 g, 91% yield) as a yellow solid.

7-Chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-ol

A mixture of methyl 2-amino-5-(2-chlorophenyl)-4-chlorobenzoate (342 mg, 1.16 mmol), $CH(OMe)_3$ (306 mg, 2.89 mmol), and NH_4OAc (223 mg, 2.89 mmol) in MeOH (1 mL) in a sealed tube was stirred at 130°C for 4.5 h. The mixture was allowed to cool to RT, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with DCM and MeOH (40 : 1) to yield the desired product (277 mg, 82% yield) as a white solid. ESI-MS *m/z*: 289.2 [M + H]$^+$.

4,7-Dichloro-6-(2-chlorophenyl)quinazoline

A mixture of 7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-ol (277 mg, 0.95 mmol), PCl_5 (397 mg, 1.90 mmol) and $POCl_3$ (16 mL) was stirred at reflux for 20 h. The mixture was allowed to cool to RT, and then concentrated *in vacuo* to yield the crude product (1.19 g) as a dark oil which was used directly in next step without further purification.

***tert*-Butyl-4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate**

The above obtained crude 4,7-dichloro-6-(2-chlorophenyl)quinazoline (1.19 g) was added to the mixture of *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate (5 g, 26.9 mmol) and Et_3N (7.76 g, 76.8 mmol) in DCM (200 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The mixture was poured into water (500 mL) and brine (100 mL), and then dichloromethane (DCM) (200 mL) was added. The mixture was filtered through filter paper. The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with DCM and MeOH (30 : 1) to yield the desired

product (184 mg, 42% yield, 2 steps) as a light yellow oil. ESI-MS *m/z*: 459.3 [M + H] .

1-(4-(7-Chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

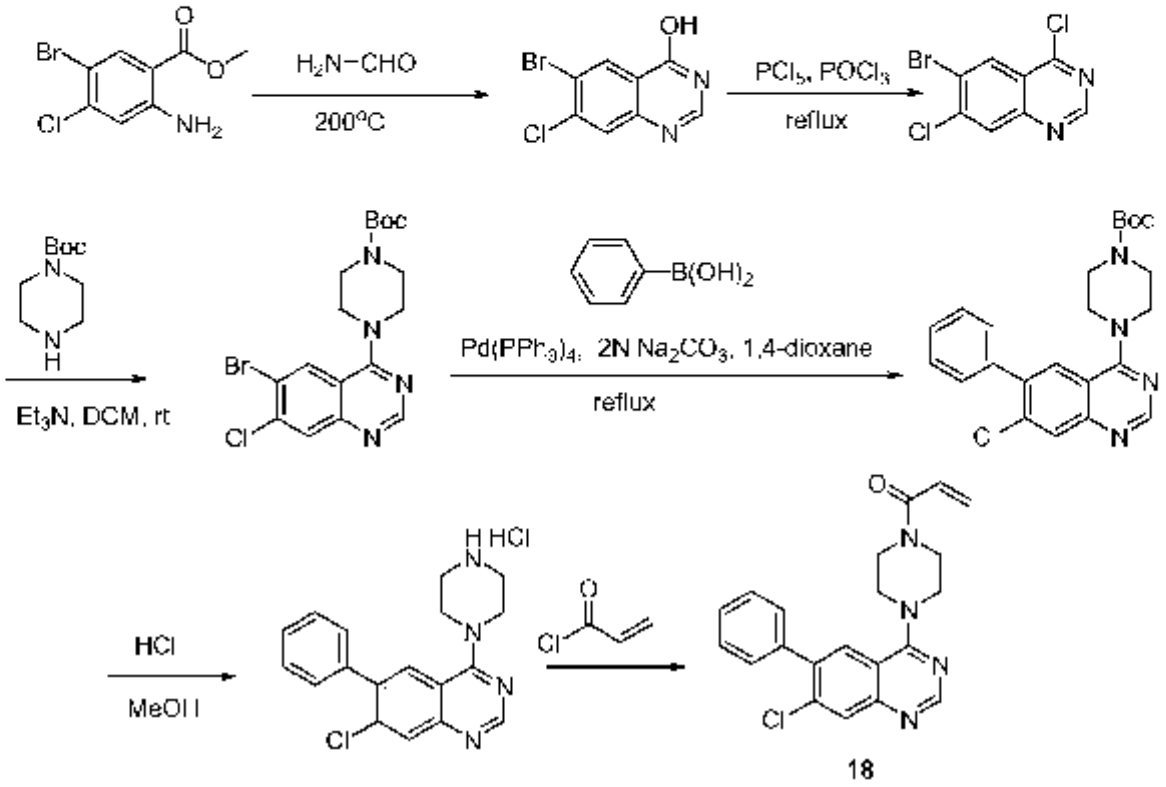
A mixture of tertbutyl-4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (184 mg, 0.40 mmol) and HCl in MeOH (20 mL) was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to yield the crude product (176 mg) as a yellow solid which was used directly in next step without further purification.

1-(4-(7-Chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (1)

The above obtained crude 1-(4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (17 6 mg) was dissolved in Et_3N (450 mg, 4.45 mmol) and DCM (30 mL) and cooled to 0°C, acryloyl chloride (44 mg, 0.49 mmol) in DCM (50 mL) was added to the mixture. The resulting mixture was allowed to warm to RT and stirred at RT for 1.5 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with DCM and MeOH (30 : 1) to yield the desired product (82 mg, 50% yield, 2 steps) as a yellow solid. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 413.2 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 2

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-PHENYLQUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (18)



Compound 18 was prepared according to Method B as described below:

6-Bromo-7-chloroquinazolin-4-ol

A mixture of methyl 2-amino-5-bromo-4-chlorobenzoate (1 g, 3.95 mmol) and NH_2CHO (20 mL) was stirred at 200°C for 3 h. The mixture was allowed to cool to RT and quenched with water. The solid precipitate was collected by filtration and dried *in vacuo* to yield the desired product (669 mg, 66% yield) as a brown solid.

6-Bromo-4,7-dichloroquinazoline

A mixture of 6-bromo-7-chloroquinazolin-4-ol (669 mg, 2.59 mmol), PCl_5 (1.6 g, 7.78 mmol) and $POCl_3$(15 mL) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and then concentrated *in vacuo* to yield the desired product as a dark oil which was used directly in next step without further purification.

***tert*-Butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate**

The above obtained crude 6-bromo-4,7-dichloroquinazoline was added to the mixture of tert-butyl piperazine-1-carboxylate (4.82 g, 25.9 mmol) and Et_3N (2.62 g, 25.9 mmol) in DCM (70 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 2 h and then was quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The mixture was extracted with DCM, washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate and petroleum ether (4: 1) to yield the desired product (631 mg, 57% yield, 2 steps) as a yellow solid. ESI-MS *m/z* : 429.3 $[M + H]^+$.

***tert*-Butyl 4-(7-chloro-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate**

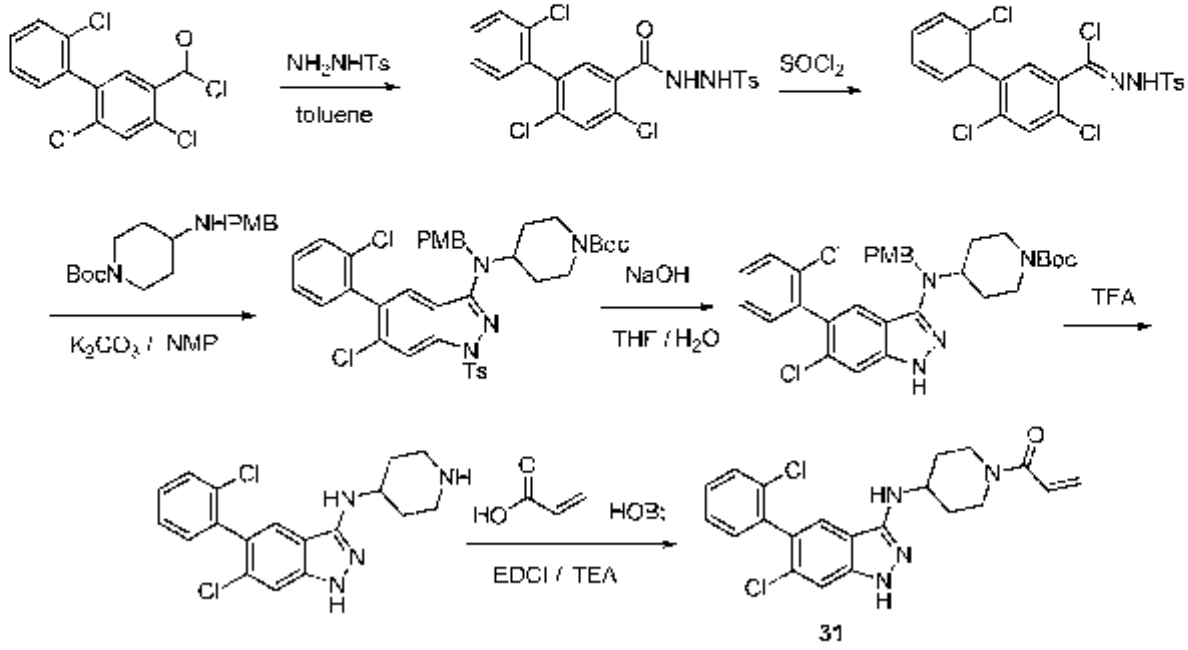
A mixture of *tert*-butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (200 mg, 0.47 mmol), phenylboronic acid (115 mg, 0.94 mmol), Na_2CO_3 solution (2.0 M, 0.71 mL, 1.41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (109 g, 0.094 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) was stirred at reflux under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT, diluted with ethyl acetate, and then washed with H_2O and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate and petroleum ether (1 : 4) to yield the desired product (120 mg, 60% yield) as a yellow oil. ESI-MS *m/z* : 425.4 $[M - H]^-$.

1-(4-(7-Chloro-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from *tert*-butyl 4-(7-chloro-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in two steps following the procedure described in Example 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 5H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.4, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 379.3 $[M + H]^+$.

EXAMPLE 3

SYNTHESIS OF 1-(4-(6-CHLORO-5-(2-CHLOROPHENYL)-1H-INDAZOL-3-YLAMINO)PIPERIDIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (31)



Compound 31 was prepared according to Method C as described below:

4-Methyl-N'-(2',4,6-trichlorobiphenylcarbonyl)benzenesulfonohydrazide

To a stirred solution of 2',4,6-trichlorobiphenyl-3-carbonyl chloride (5.5 g) in toluene at RT, NH_2NHTs (3.8 g, 20.3 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 75°C overnight. The mixture was allowed to cool to RT. The solid was collected by filtration and dried *in vacuo* to afford the desired product (6 g, 75% yield) as a white solid.

2',4,6-Trichloro-N'-tosylbiphenyl-3-carbohydrazonoyl chloride

A solution of 4-methyl-N'-(2',4,6-trichlorobiphenylcarbonyl)benzenesulfonohydrazide (2.3 g, 4.5 mmol) in $SOCl_2$ (5.8 g, 45 mmol) was stirred at 75°C for 4 h. The mixture was allowed to cool to RT, and then petroleum ether was added. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h. The precipitate was collected by filtration and dried *in vacuo* to afford the desired product (1.6 g, 67% yield) as a white solid.

tert-Butyl 4-((6-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-tosyl-1H-indazol-3-yl)(4-methoxybenzyl)amino) piperidine-1-carboxylate

To a stirred solution of 2',4,6-trichloro-N'-tosylbiphenyl-3-carbohydrazonoyl chloride (1.6 g, 3.4 mmol) in 100 mL of NMP at RT, tert-butyl 4-(4-methoxybenzylamino)piperidine-1-carboxylate (1.1 g, 3.4 mmol) was added followed by K_2CO_3 (1.4 g, 10.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 40°C overnight. The mixture was allowed to cool to RT, and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1 - 20% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (550 mg, 23% yield) as a white solid.

tert-Butyl 4-((6-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-yl)(4-methoxybenzyl)amino) piperidine-1-carboxylate

To a stirred solution of tert-butyl 4-((6-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-tosyl-1H-indazol-3-yl)(4-methoxybenzyl)amino) piperidine-1-carboxylate (550 mg, 0.75 mmol) in THF (20 mL) and water (5 mL) at RT, NaOH (75 mg, 1.87 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at reflux overnight. The reaction mixture was cooled to RT and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1 - 10% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (100 mg, 23% yield) as a white solid. ESI-MS *m/z*: 581.5 $[M - H]^+$.

6-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-N-(piperidin-4-yl)-1H-indazol-3-amine

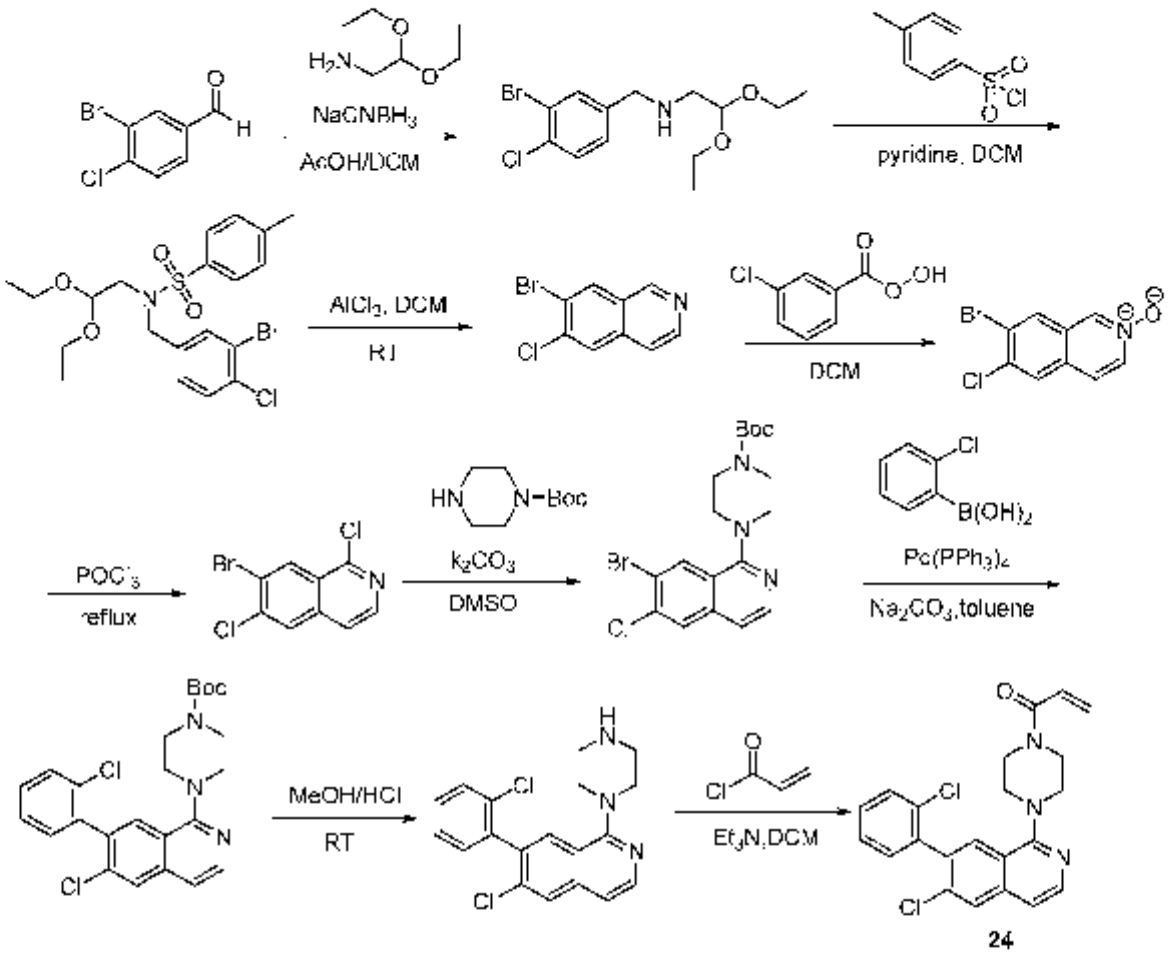
A solution of tert-butyl 4-((6-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-yl)(4-methoxybenzyl)amino) piperidine-1- carboxylate (100 mg, 0.17 mmol) in 5 mL of TFA was stirred at reflux for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool to RT and then partitioned between saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (62 mg) as a yellow solid. The crude product was used directly in the next step without further purification.

1-(4-(6-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a stirred solution of acrylic acid (12.4 mg, 0.17 mmol) in 5 mL of DMF at RT, 6-chloro-5-(2-chlorophenyl)-N-(piperidin-4-yl)-1H-indazol-3-amine (62 mg, 0.17 mmol), HOBT (30 mg, 0.22 mmol), EDCI (42 mg, 0.22 mmol), and TEA (52 mg, 0.51 mmol) were added sequentially. The reaction mixture was stirred at RT overnight. The mixture was partitioned between brine and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prep-HPLC to give the desired product (2 mg, 3% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ: 11.67 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.07 (dd, J = 2.5,16.7 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.23(d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98(d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.26 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 415.1 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 4

SYNTHESIS OF 1-(4-(6-CHLORO-7-(2-CHLOROPHENYL)ISOQUINOLIN-1-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (24)



Compound 24 was prepared according to Method D as described below:

N-(3-Bromo-4-chlorobenzyl)-2,2-diethoxyethanamine

To a solution of 3-bromo-4-chlorobenzaldehyde (10.0 g, 45 mmol) and 2,2-diethoxyethanamine (6.68 g,50 mmol) in 200 mL of DCM at RT, 0.5 mL of AcOH was added and the resulting mixture was stirred at RT for 30 min. To this mixture, $NaCNBH_3$ (8.1 g, 135 mmol) was added in portions and then stirred at RT overnight. The reaction mixture was portioned between water and DCM. The organic layer was washed with water (80 mL x 2) and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and

concentrated *in vacuo* to afford the desired product (11 g, 72% yield) as an oil. The crude product obtained was used directly in the next step without further purification.

N-(3-Bromo-4-chlorobenzyl)-2,2-diethoxy-N-tosylethanamine

To a solution of N-(3-bromo -4-chlorobenzyl)-2,2-diethoxyethanamine (11 g, 33 mmol) in 100 mL of DCM, pyridine (10 mL) was added and the resulting mixture was cooled to 0 °C. To this mixture, a solution of 4-methylbenzene-1-sulfonyl chloride (6.8 g, 36 mmol) in 50 mL of DCM was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirring was continued until conversion was completed. The reaction mixture was washed twice with HCl aqueous solution (2 M), sodium bicarbonate solution and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5-20% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (12.5 g, 78% yield). **ESI-MS** *m/z*: 490.2 $[M+H]^+$.

7-Bromo-6-chloroisoquinoline

$AlCl_3$ (14.9 g) was suspended in DCM at RT, a solution of N-(3-bromo-4-chlorobenzyl)-2,2-diethoxy-N-tosylethanamine (11.0 g, 22.5 mmol) in 75 mL of DCM was added and the resulting mixture was stirred overnight. The mixture was poured into ice water, and extracted with DCM. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10-40% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (5 g, 92.5% yield) as a white solid. **ESI-MS***m/z*: 242 $[M-H]^-$.

7-Bromo-6-chloroisoquinoline2-oxide

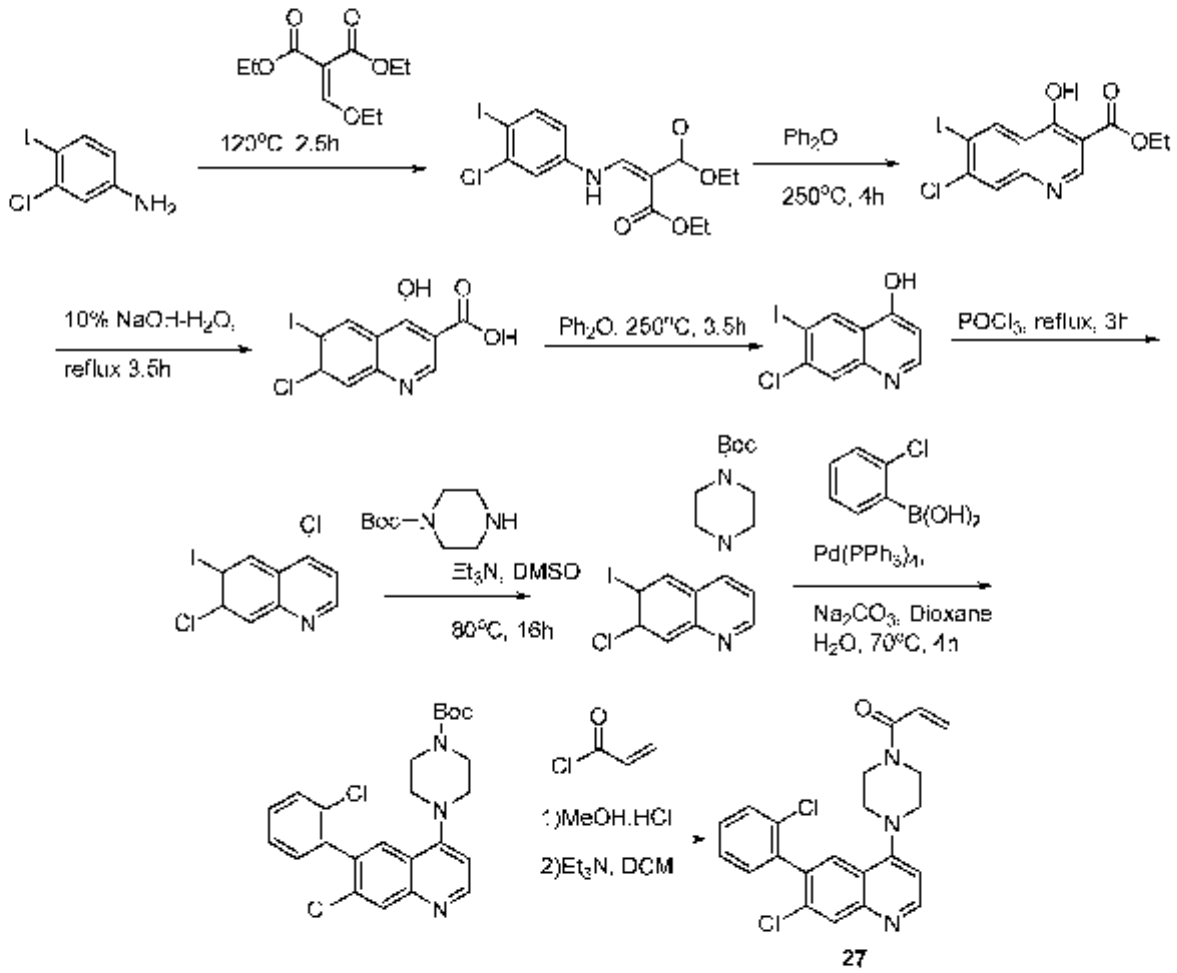
To a solution of 7-bromo-6-chloroisoquinoline (5.5 g, 22.8 mmol) in 100 mL of DCM at RT, was added m-chloroperbenzoic acid (70%, 5.88 g, 34.2 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT overnight. The precipitate was filtered off and rinsed with DCM. The filtrate was washed with sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (4.6 g, 79% yield). The crude product was used directly in the next step without further purification. **ESI-MS** *m/z*: 258.2 $[M+H]^+$.

1-(4-(6-chloro-7-(2-chlorophenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from 7-Bromo-6-chloroisoquinoline2-oxide in five steps following the procedure described in Example 1. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.22-8.21 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 5 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.37 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 412.2 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 5

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-(2-CHLOROPHENYL)QUINOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (27)



Compound 27 was prepared according to Method E as described below:

Diethyl 2-((3-chloro-4-iodophenylamino)methylene)malonate

3-Chloro-4-iodoaniline (3.0 g, 11.8 mmol) and diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate (12.78 g, 59.2 mmol) were mixed in a 100 mL single neck flask, and the resulting mixture was heated to 120°C and stirred for 2.5 h. The mixture was allowed to cool to RT and purified by flash column chromatography on silica gel (10-20% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (3.93 g) as a white solid. ESI-MS *m/z* : 422.1 [M - H]⁻.

Ethyl 7-chloro-4-hydroxy-6-iodoquinoline-3-carboxylate

(E)-diethyl 2-((3-chloro-4-iodophenyl)imino)methyl) malonate (2.0 g, 4.73 mmol) was suspended in 30 mL of Ph_2O. The mixture was stirred at 250 °C for 4 h. The mixture was allowed to cool to RT and then 100 mL of petroleum ether was added. The white solid was collected by filtration and rinsed with petroleum ether (100 mL) to afford the desired product (1.20 g) as a white solid.

7-Chloro-4-hydroxy-6-iodoquinoline-3-carboxylic acid

Ethyl 7-chloro-4-hydroxy-6-iodoquinoline-3-carboxylate (1.2 g, 3.18 mmol) was suspended in 10% NaOH aqueous solution (50 mL). The mixture was stirred at reflux for 3.5 h. The white solid was slowly dissolved in NaOH solution. After the mixture turned to a colorless phase, it was kept heating for additional 1 h. The mixture was allowed to cool to RT, and the white solid was separated out. The mixture was acidified with con. HCl to adjust the pH to 2. The white precipitate was collected by filtration and rinsed with petroleum ether to afford the desired product (1.13 g) as a white solid.

7-Chloro-6-iodoquinolin-4-ol

7-Chloro-4-hydroxy-6-iodoquinoline-3-carboxylic acid (1.134 g, 3.25 mmol) was suspended in 40 mL of Ph_2O. The mixture was stirred at 250°C for 3.5 h. The mixture was allowed to cool to RT and 100 mL of petroleum ether was added. The solid was collected by filtration, and rinsed with petroleum ether to afford the desired product (0.92 g) as a white solid.

4,7-Dichloro-6-iodoquinoline

7-Chloro-6-iodoquinolin-4-ol (591 mg, 1.94 mmol) was dissolved in 40 mL of $POCl_3$ and the mixture was stirred at reflux for 3 h. The mixture was allowed to

cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was poured into a solution of Et_3N (2.93 g, 29.03 mmol, 15 eq.) in 40 mL of DCM at 0°C. The mixture was partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (40% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (895 mg) as a solid. ESI-MS *m/z*: 323.9 [M + H]$^+$.

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-iodoquinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

4,7-Dichloro-6-iodoquinoline (200 mg, 0.62 mmol) was mixed with tert-butyl piperazine-1-carboxylate (172 mg, 0.93 mmol) and Et_3N (250 mg, 2.47 mmol) in 15 mL DMSO. The resulting mixture was stirred at 80°C under argon for 16 h. The mixture was poured into 250 mL of water and 50 mL of brine, and then extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (20-30% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (132 mg). ESI-MS *m/z*: 374.2 [M + H]$^+$.

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-iodoquinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (130 mg, 0.28 mmol) was mixed with (2-chlorophenyl)boronic acid (109 mg, 0.33 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0.028 mmol) and Na_2CO_3 (88 mg, 0.83 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) and water (4 mL). The mixture was stirred at 70°C under argon for 4 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30-40% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired (100 mg). ESI-MS *m/z*: 458.3 $[M + H]^+$.

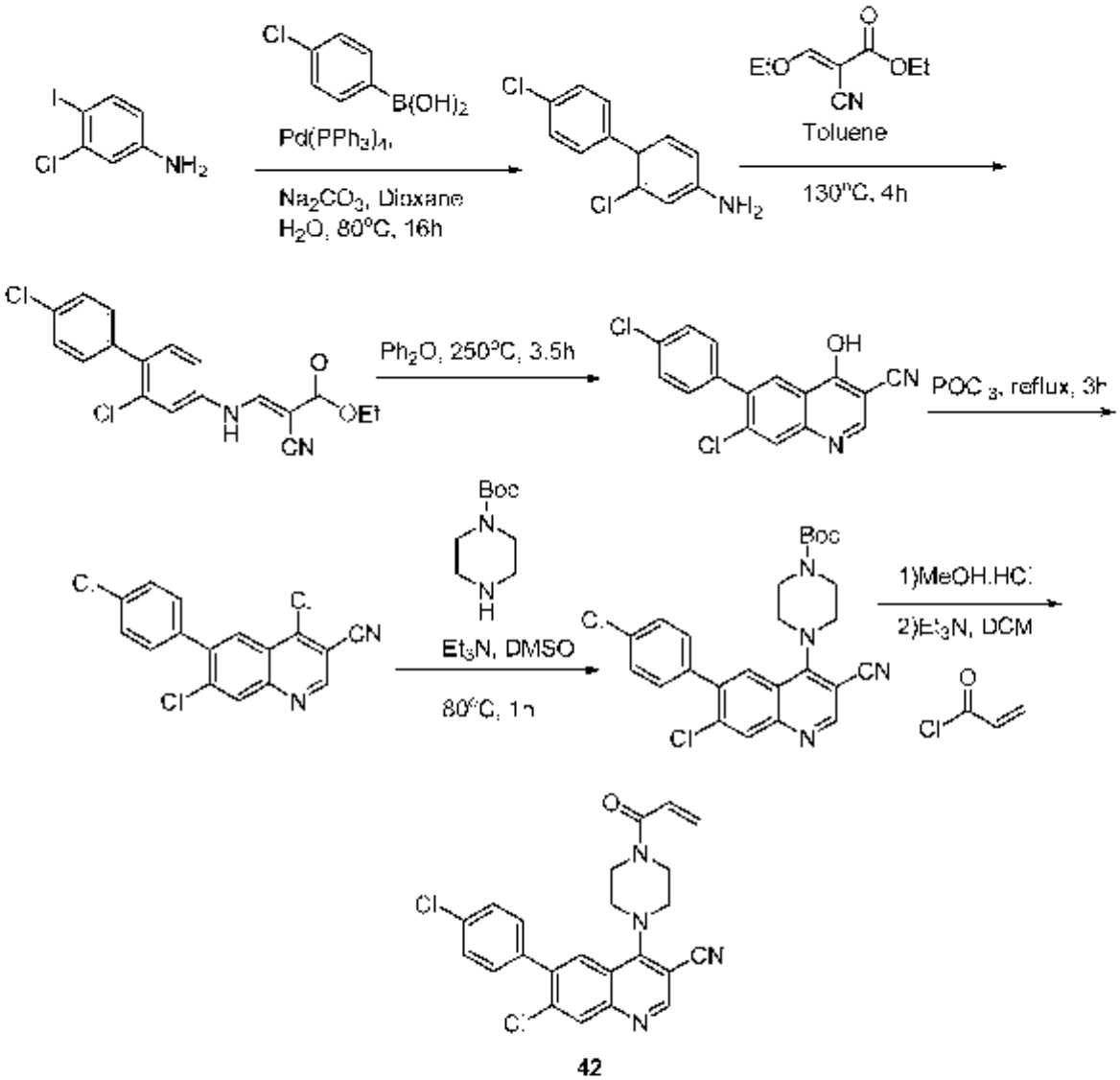
1-(4-(7-Chloro-6-(2-chlorophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

tert-butyl 4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (100 mg, 0.22 mmol) was dissolved in 20% MeOH-HCl solution (20 mL). The mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to yield a yellow solid salt (124 mg). The yellow salt (124 mg, 0.32 mmol) was dissolved in 30 mL of DCM in the presence of Et_3N (191 mg, 1.89 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and then a solution of acryloyl chloride (32 mg, 0.35 mmol) in DCM (2 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 30 min. The mixture was

concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50-100% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (35 mg). ^{1}**H NMR** (300 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.78-8-79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H). ESI-MS *m/z*: 412.2 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 6

SYNTHESIS OF 4-(4-ACRYLOYLPIPERAZIN-1-YL)-7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINOLINE-3-CARBONITRILE (42)



42

Compound 42 was prepared according to Method G as described below:

3-Chloro-4-(4-chlorophenyl)benzenamine

A mixture of 3-chloro-4-iodobenzenamine (500 mg, 1.97 mmol), 4-chlorophenylboronic acid (324 mg, 2.07 mmol), Na_2CO_3 (627 mg, 5.92 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (228 mg, 0.20 mmol) in 1,4-dioxane (21 mL) and H_2O (4 mL) was stirred at 80 °C under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in*

vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate / petroleum ether = 5/1) to afford the desired product (424 mg, 91% yield) as a yellow solid.

(E)-Ethyl 3-(3-chloro-4-(4-chlorophenyl)-phenylamino)-2-cyanoacrylate

A mixture of 3-chloro-4-(4-chlorophenyl)benzenamine (250 mg, 1.05 mmol) and (E)-ethyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate (186 mg, 1.10 mmol) was stirred at 100°C for 2 h and then at 130°C for 4 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with ethyl acetate to afford the desired product (219 mg, 55% yield) as a white solid. ESI-MS *m/z*: 359.1 [M-H]$^-$.

7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-4-hydroxyquinoline-3-carbonitrile

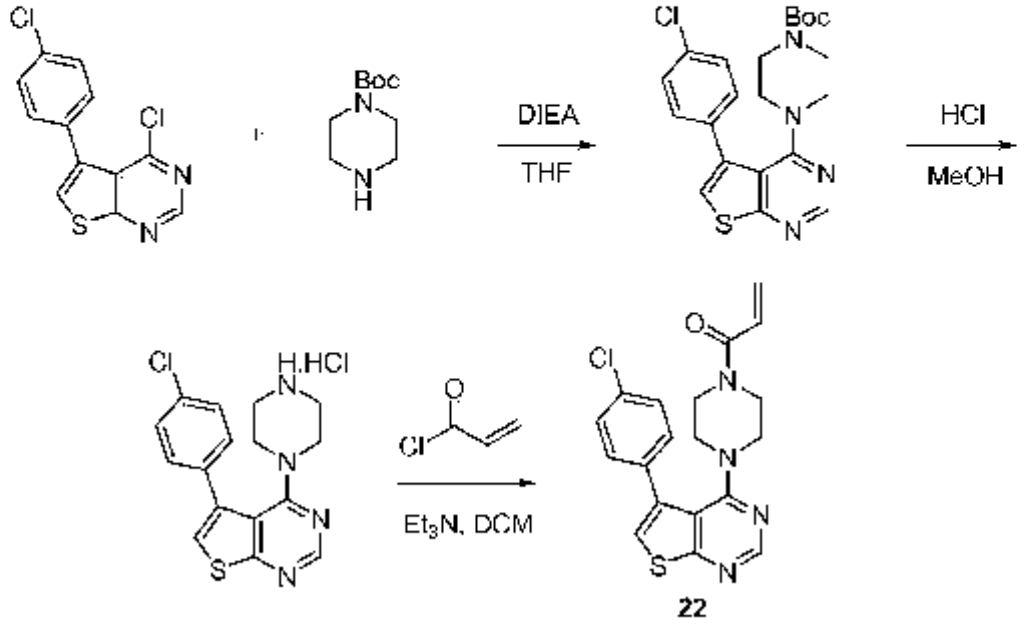
A mixture of (E)-Ethyl-3-(3-chloro-4-(4-chlorophenyl)-phenylamino)-2-cyanoacrylate (219 mg, 0.608 mmol) in Ph_2O (8 mL) was stirred at 253°C for 4 h. The mixture was cooled to RT and poured into petroleum ether (20 mL). The precipitate was collected by filtration and washed with petroleum ether (50 mL x 2) to yield the desired product (65 mg, 34% yield) as a brown solid.

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinoline-3-carbonitrile

The title compound was prepared from 7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinolin-4-ol in four steps according to the procedure described in Example 1. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 4H), 6.88 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 8H). ESI-MS *m/z* : 437.2 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 7

SYNTHESIS OF 1-(4-(5-(4-CHLOROPHENYL)THIENO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (22)



22

Compound 22 was prepared according to Method H as described below:

tert-Butyl 4-(5-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A solution of 4-chloro-5-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidine (180 mg, 0.64 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (119 mg, 0.64 mmol) and diisopropyl amine in THF (6 mL) was stirred at RT overnight. The mixture was partitioned between DCM and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product which was used directly in the next step without further purification.

5-(4-Chlorophenyl)-4-(piperazin-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine hydrochloride

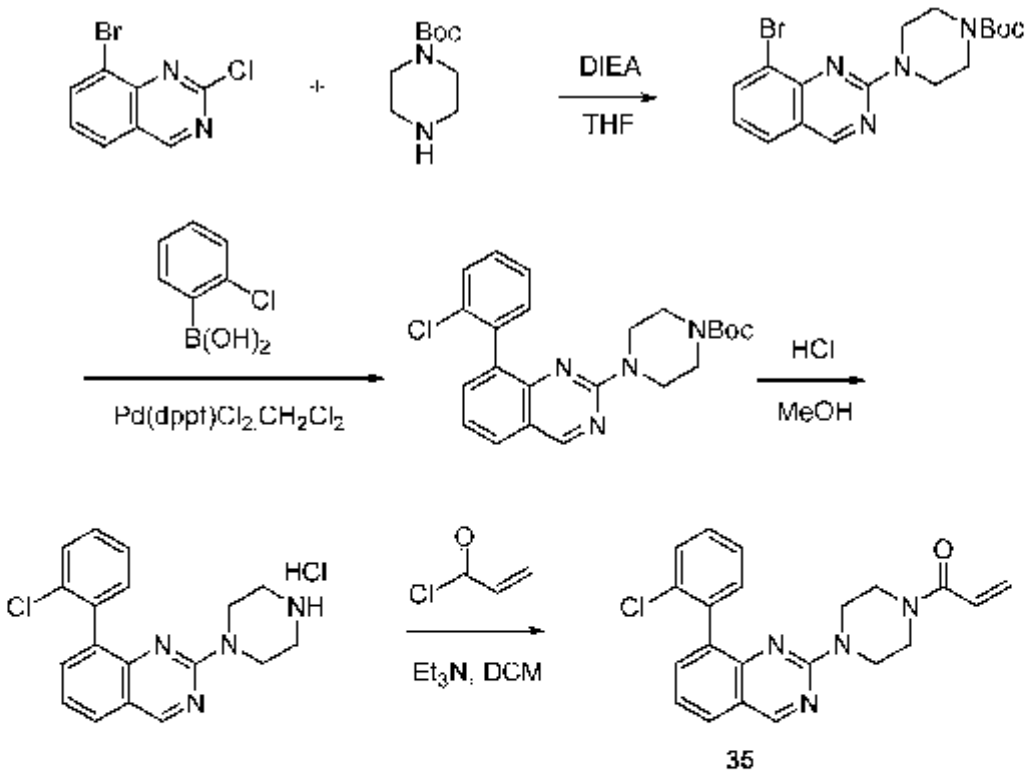
To a suspension of tert-butyl 4-(5-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate obtained from the previous step in 1,4-dioxane (10 mL) and MeOH (5 mL), was added a solution of HCl in 1,4-dioxane (4 M, 1.0 mL). The mixture was stirred at RT overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was used directly in the next step without further purification.

1-(4-(5-(4-Chlorophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a solution of 5-(4-Chlorophenyl)-4-(piperazin-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine hydrochloride obtained above in DCM (10 mL) at 0°C, Et_3N (0.2 mL) was added followed by acryloyl chloride. The resulting mixture was allowed to warm to RT and stirred for 1 h. The mixture was partitioned between DCM and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via Isolera One (silica cartridge, 0-60% ethyl acetate / hexanes) to afford the desired product (27.5 mg). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.64 (s, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.42-6.60 (m, 1H), 6.26 (d, J = 24 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.10-3.35 (m, 8 H). **ESI-MS** *m/z*: 385.0 [M+H]

EXAMPLE 8

SYNTHESIS OF 1-(4-(8-(2-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-2-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (**35**)



35

Compound 35 was prepared according to Method I as described below:

tert-Butyl 4-(8-bromoquinazolin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

The title compound was prepared from 8-bromo-2-chloroquinazoline according to the procedure described in step 1 in Example 7.

tert-Butyl 4-(8-(2-chlorophenyl)quinazolin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-Butyl 4-(8-bromoquinazolin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (250 mg, 0.64 mmol), 2-chlorophenylbronic acid (110 mg, 1.1 mmol) and $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (50 mg) in a mixture of 1,4-dioxane (6 mL) and sat. $NaHCO_3$ solution (3 mL) was stirred at 100°C for 1 h. The mixture was allowed to cool to RT, and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via Isolera One (silica cartridge, 0-60% ethyl acetate /hexanes) to afford the desired product.

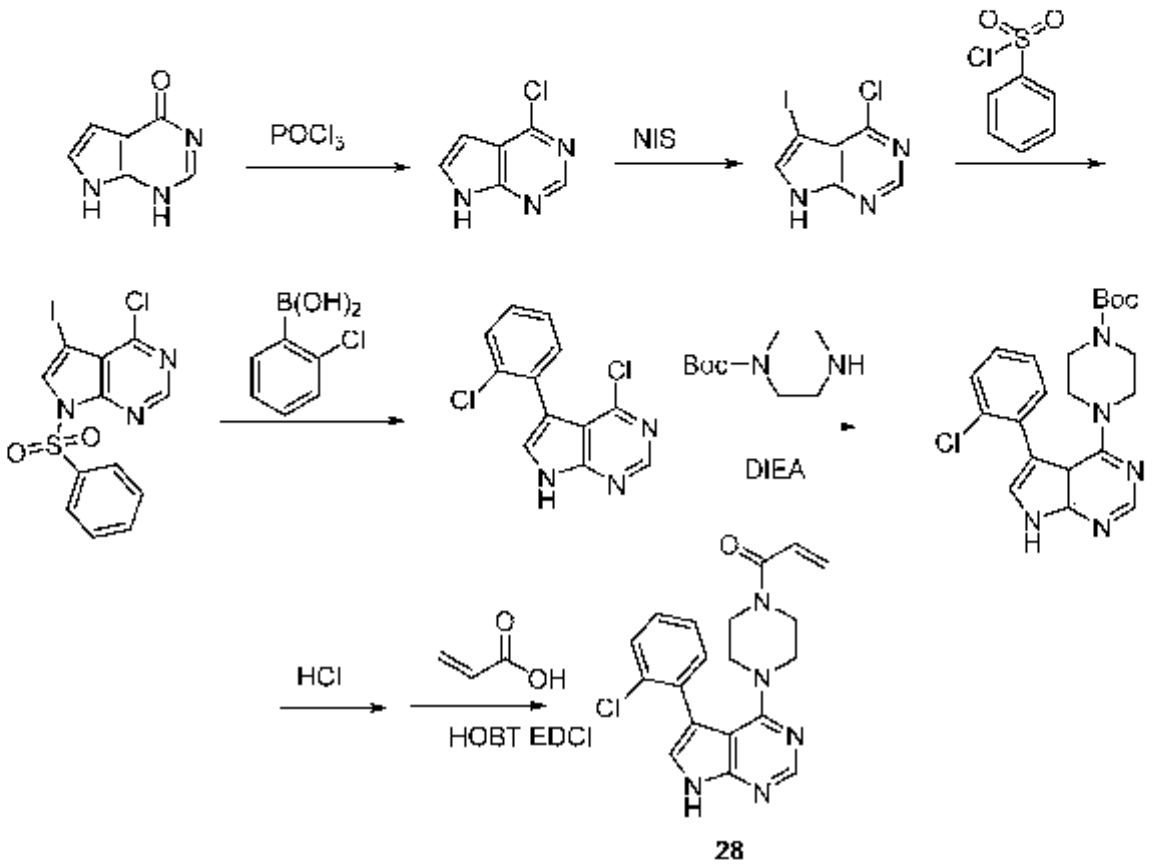
1-(4-(8-(2-Chlorophenyl)quinazolin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-Butyl 4-(8-(2-chlorophenyl)quinazolin-2-yl)piperazine-1-carboxylate according to the procedure described in steps 2 and 3 in Example 7. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 4H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 3.8-3.9 (br., 4H), 3.68-3.78 (br., 2H), 3.55-3.62 (br., 2H).

ESI-MS *m/z*: 379.1 [M+H] .

EXAMPLE 9

SYNTHESIS OF 1-(4-(5-(2-CHLOROPHENYL)-7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (**28**)



28

Compound 28 was prepared according to Method J as described below:

4-Chloro-7H-pyrrolo[2,3]pyrimidine

A mixture of 1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(7H)-one (2.5 g, 18.6 mmol) in 46 mL of $POCl_3$ was stirred at reflux for 5 h. The mixture was allowed to cool to RT and then concentrated *in vacuo* to remove the excess amount of $POCl_3$. Ice was added to the residue and the mixture was stirred at RT for 10 min. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (1.5 g, 54% yield) as an off-white solid.

4-Chloro-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3]pyrimidine

4-Chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1.8 g 11.9 mmol) and *N*-iodosuccinamide (3g, 13.1 mmol) were mixed in a round bottomed flask. The flask was dried under high vacuum for 5 h and then back-filled with argon. To this mixture, dry DMF (100 mL) was added and the resulting mixture was stirred in the dark for 20 h. The reaction was quenched with methanol and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with 150 mL of DCM and washed with water (200 mL), saturated aqueous sodium sulfite (200 mL), and brine (100 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50% ethyl acetate / hexanes) to afford the desired product (3.1 g, 95% yield) as a white solid. ESI-MS *m/z*: 279.5 $[M - H]^1$.

4-Chloro-5-iodo-7benzenesulfonyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of 4-chloro-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3]pyrimidine (280 mg, 1 mmol) in DMF (5 mL) at 0°C, NaH (60%, 52 mg, 1.3 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. To this mixture, benzenesulfonyl chloride (194 mg, 1.1 mmol) was added. The mixture was then stirred at RT for 2 h. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product (300 mg, 71.6% yield).

4-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of 4-chloro-5-iodo-7benzenesulfonyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (300 mg, 0.71 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (167 mg, 1.07 mmol) in 1,4-dioxane (15 mL) and water (3 mL), $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg) and Na_2CO_3 (227 mg, 2.14 mmol) were added. The mixture was stirred at 80°C overnight. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product (120 mg, 63% yield). ESI-MS *m/z*: 262.2 [M - H]⁻.

tert-butyl-4-(5-(2-chlorophenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

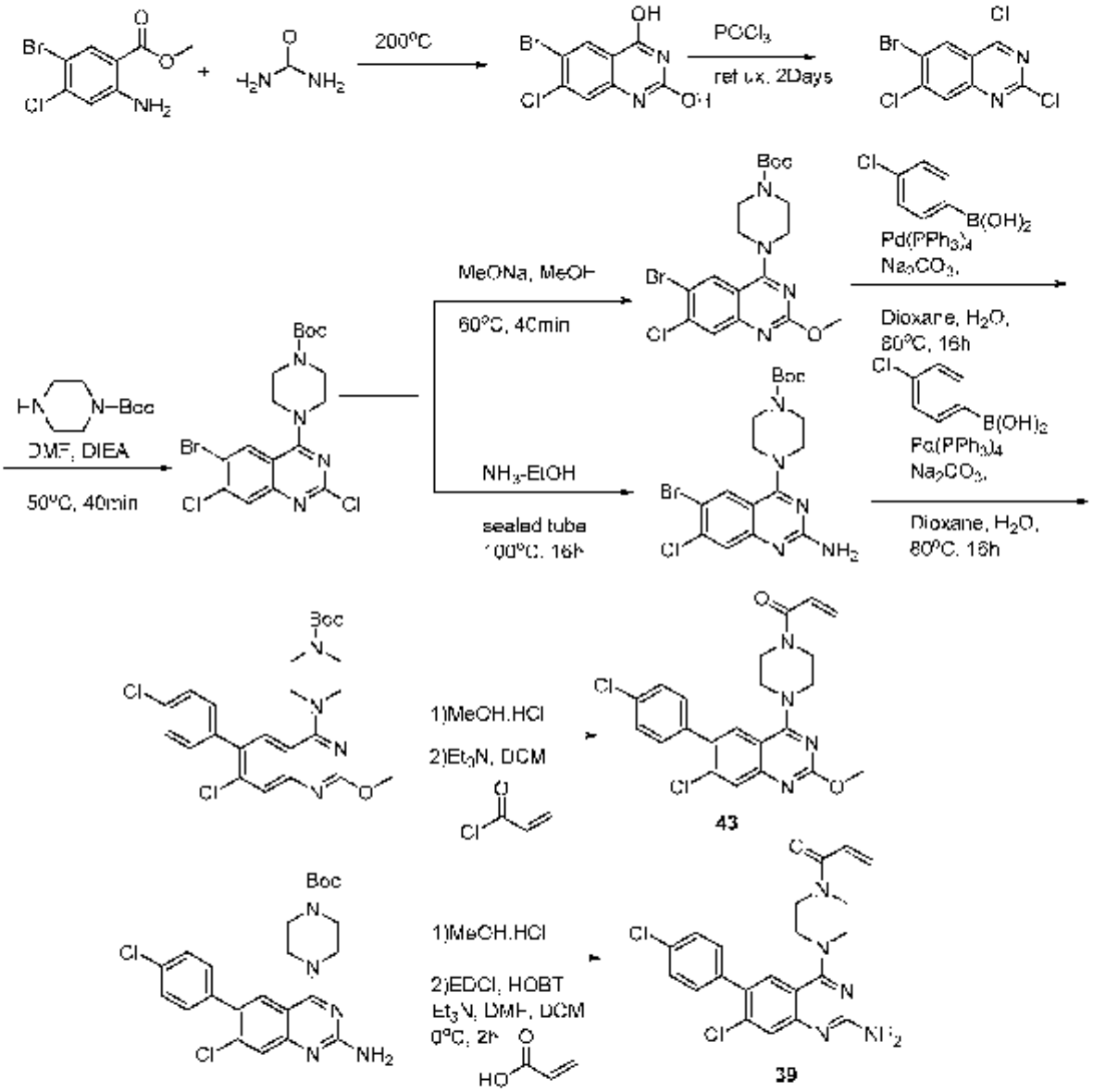
To a solution of 4-chloro-5-(2-chlorophenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (120 mg, 0.45 mmol) and tert-butyl piperazine-1-carboxylate (254 mg, 1.36 mmol) in 1,4-dioxane (15 mL), DIEA (293 mg, 2.27 mmol) was added. The mixture was stirred at 100°C overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product (120 mg, 64% yield).

1-(4-(5-(2-Chlorophenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-butyl-4-(5-(2-chlorophenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in two steps according to the procedure described in Example 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.5 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (s, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.4 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 368.3 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 10

SYNTHESIS OF 1-(4-(2-AMINO-7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (39) AND 1-(4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)-2-METHOXYQUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (43)



Compounds 39 and 43 were prepared according to Method F as described below:

6-Bromo-7-chloroquinazoline-2,4-diol

A mixture of methyl 2-amino-5-bromo-4-chlorobenzoate (3.0 g, 11.34 mmol) and urea (1.36 g, 22.68 mmol, 2eq.) was stirred at 200 °C for 3 h. The mixture

was allowed to cool to RT, triturated with ethyl acetate and dried to afford the desired product (2.39 g) as a brown solid.

6-Bromo-2,4,7-trichloroquinazoline

The mixture of 6-bromo-7-chloroquinazoline-2,4-diol (1.1 g, 6.79 mmol) in 30 mL of $POCl_3$ was stirred at reflux for 2 days. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo* to remove $POCl_3$. The residue was poured into a solution of Et_3N (13.7 g, 20 eq.) in 30 mL of DCM at 0°C. The mixture was partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (5-10% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (474 mg) as a yellow solid.

tert-Butyl-4-(6-bromo-2,7-dichloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of tert-butyl piperazine-1-carboxylate (123 mg, 0.66 mmol) in DMF (10 mL) at RT, DIEA (94 mg, 0.72 mmol) was added followed by 6-bromo-2,4,7-trichloroquinazoline (206 mg, 0.66 mmol). The resulting mixture was stirred at 50°C for 40 min. The mixture was allowed to cool to RT and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (222 mg) as a yellow solid. ESI-MS *m/z* : 463.2 [M − H] .

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of NaOMe (26 mg, 0.476 mmol) in MeOH (20 mL), tert-butyl-4-(6-bromo-2,7-dichloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (110 mg, 0.238 mmol) was added. The mixture was stirred at 60°C under argon for 40 min. The mixture was quenched by water (1.0 mL) and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10-20% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (55 mg) as a yellow solid. ESI-MS *m/z* : 459.2 [M + H] .

tert-Butyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

The mixture of tert-butyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (85 mg, 0.19 mmol), (4-chlorophenyl)boronic acid (35 mg, 0.22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0.019 mmol), Na_2CO_3 (60 mg, 0.56 mmol) in dioxane (20 mL) and water (2 mL) was stirred at 80°C under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10-20% ethyl acetate / petroleum ether) followed by Prep-TLC to afford the desired product (100 mg) as a white solid. ESI-MS *m/z*: 489.4 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

tert-Butyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (100 mg, 0.20 mmol) was dissolved in 20 mL of 20% HCl methanol solution. The mixture was stirred at RT for 1 h and then concentrated *in vacuo* to yield a yellow solid salt (90 mg).

The above yellow solid (90 mg, 0.21 mmol) was dissolved in 30 mL of DCM with Et_3N (129 mg, 1.27 mmol). The mixture was cooled to 0°C and then added dropwise to a solution of acryloyl chloride (23 mg, 0.25 mmol) in DCM (2 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. The mixture was poured into H_2O (100 mL), sat. $NaHCO_3$ (50 mL) and brine (50 mL), and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by Prep-TLC followed by Prep-HPLC to afford the desired product (8 mg) as a white solid. ESI-MS *m/z*: 443.2 $[M + H]^+$.

tert-Butyl-4-(2-amino-6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

The mixture of tert-butyl 4-(6-bromo-2,7-dichloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in sat. NH_3-EtOH (4 mL) in a sealed tube was stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (20-30% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (70 mg) as a white solid.

tert-Butyl-4-(2-amino-7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

The mixture of tert-butyl-4-(2-amino-6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (70 mg, 0.16 mmol), (4-chlorophenyl)boronic acid (29 mg, 0.19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0.019 mmol), and Na_2CO_3 (50 mg, 0.48 mmol) in dioxane (20 mL) and water (2 mL) was stirred at 80 °C under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10-20% ethyl acetate / petroleum ether) followed by Prep-TLC to afford the desired product (70 mg) as a red solid. ESI-MS *m/z* : 474.5$[M - H]^+$.

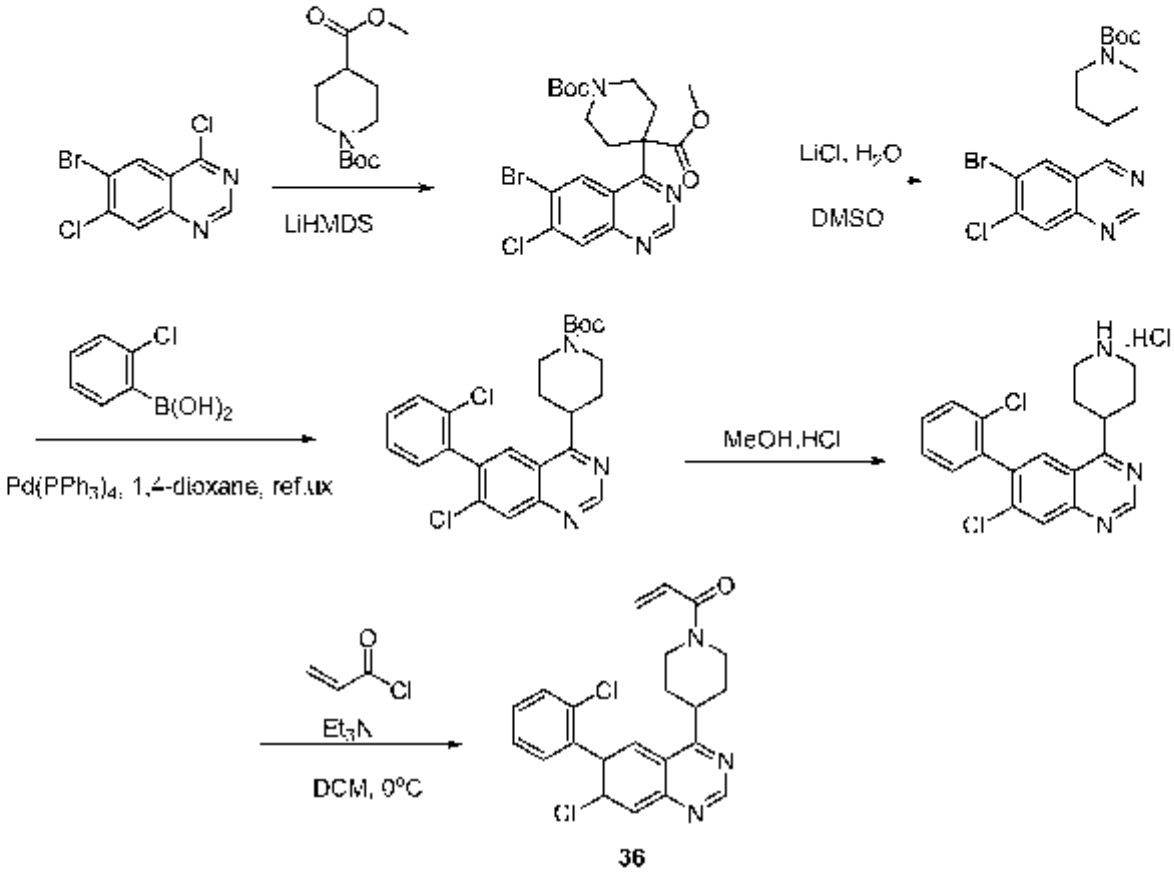
1-(4-(2-Amino-7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

tert-Butyl-4-(2-amino-7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (70 mg, 0.15 mmol) was dissolved in 20% HCl methanol solution (20 mL) and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated to afford the desired product (70 mg) as a yellow solid salt.

The mixture of above obtained yellow solid (70 mg, 0.21 mmol), acrylic acid (18 mg, 0.25 mmol), EDCI (73 mg, 0.381mmol) and HOBT(52mg, 0.381mmol) in 10 mL of DMF at 0°C, a solution of Et_3N (120 mg, 1.2 mmol) in DCM (2 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min and at RT for 1.5h. The mixture was poured into water (100 mL), sat. $NaHCO_3$ (50 mL) and brine (50 mL), and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to yield the desired product (5 mg) as a gray solid. ESI-MS *m/z*: 428.3 $[M + H]^+$.

EXAMPLE 11

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-(2-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)PIPERIDIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (36)



36

Compound 36 was prepared according to Method K as described below:

1-tert-Butyl 4-methyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperidine-1,4-dicarboxylate

To a stirred solution of tert-butyl methyl piperidine-1,4-dicarboxylate (3.3 g, 13.5 mmol) in anhydrous THF (30 mL) at 0°C under nitrogen, LiHMDS (15 mL, 15 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h. To this mixture, a solution of 6-bromo-4,7-dichloroquinazoline (748 mg, 2.7 mmol) in THF (5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was quenched with ice-water and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1-10% ethyl

acetate / petroleum ether) to afford the desired product (580 mg, 37% yield) as a white solid.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperidine-1-carboxylate

To a solution of 1-tert-butyl 4-methyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperidine- 1,4-dicarboxylate (483 mg, 1.2 mmol) in DMSO (10 mL), LiCl (103 mg, 2.4 mmol) and water (65 mg, 3.6 mmol) were added, and the rusting mixture was stirred at 110°C for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1-20% ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (170 mg, 33% yield) as a white solid.

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperidine-1-carboxylate

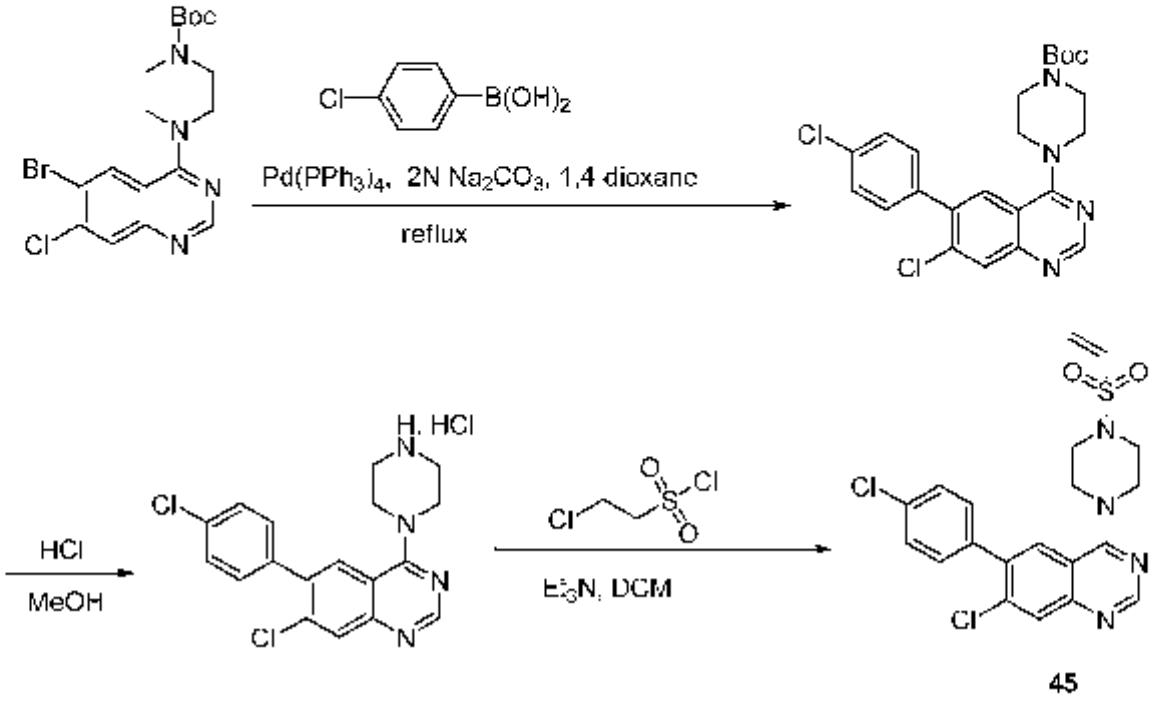
A mixture of tert-butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperidine-1- carboxylate (230 mg, 0.59 mmol), 2-chlorophenylboronic acid (138 mg, 0.88 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0.06 mmol) and Na_2CO_3 (188 mg, 106 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) under argon was stirred at 100°C for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1-20% ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (160 mg, 65% yield) as a white solid.

1-(4-(7-Chloro-6-(2-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (45)

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(7-chloro-6-(2-chlorophenyl) quinazolin-4-yl)piperidine-1-carboxylate according to the procedure described in steps 5 and 6 in Example 1. **^{1}H NMR (400** MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 12.1 Hz,1H), 1.72-1.93 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 410.35 $[M-H]^-$.

EXAMPLE 12

SYNTHESIS OF 7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)-4-(4-(VINYLSULFONYL)PIPERAZIN-1-YL)QUINAZOLINE (**45**)



Compound 45 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate and 4-chlorophenylboronic acid according to the procedure described in step 4 in Example 2.

tert-Butyl4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

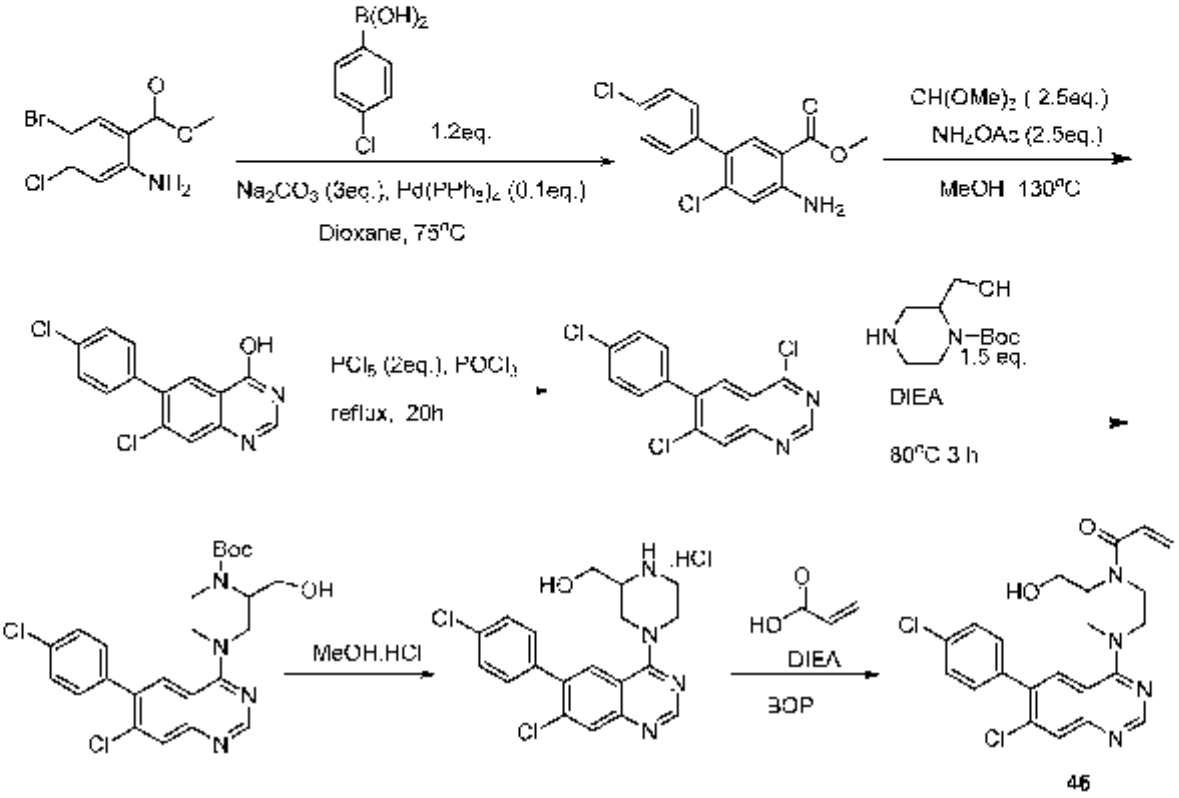
A solution of tert-butyl4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (500 mg, 1.09 mmol) in HCl/MeOH (10 mL, 28.6 mmol) was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the crude product.

7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)-4-(4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl)quinazoline

The above obtained crude product was dissolved with DCM (15 mL) and cooled to 0°C. To this mixture, 2-chloroethanesulfonyl chloride (213.2 mg, 1.31 mmol) and Et_3N (1.5 mL, 10.9 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at 0°C for 10 min. The mixture was quenched with ice-water and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prep-HPLC to afford the desired product (3 mg, 0.6% yield). **^{1}H-NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.78 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 10, 16.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 4.8 Hz, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 449.25 [M+H]$^+$.

EXAMPLE 13

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)-2-(HYDROXYMETHYL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (46)



Compound 46 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

4,7-Dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline

The title compound was prepared from 2-amino-5-bromo-4-chlorobenzoate according to the procedure described in steps 1, 2 and 3 in Example1.

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylate

The above obtained crude 4,7-dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline (200 mg, 0.464 mmol) was added to the mixture of tert-butyl 2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylate (210 mg, 0.968 mmol) and DIEA (418 mg, 3.24 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred at 80℃ for 3 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and then

concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 30 :1) to afford the desired product (110 mg, 35% yield) as a light yellow oil. **ESI-MS** *m/z*: 498.9 [M+H]$^+$.

(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)methanol hydrochloride

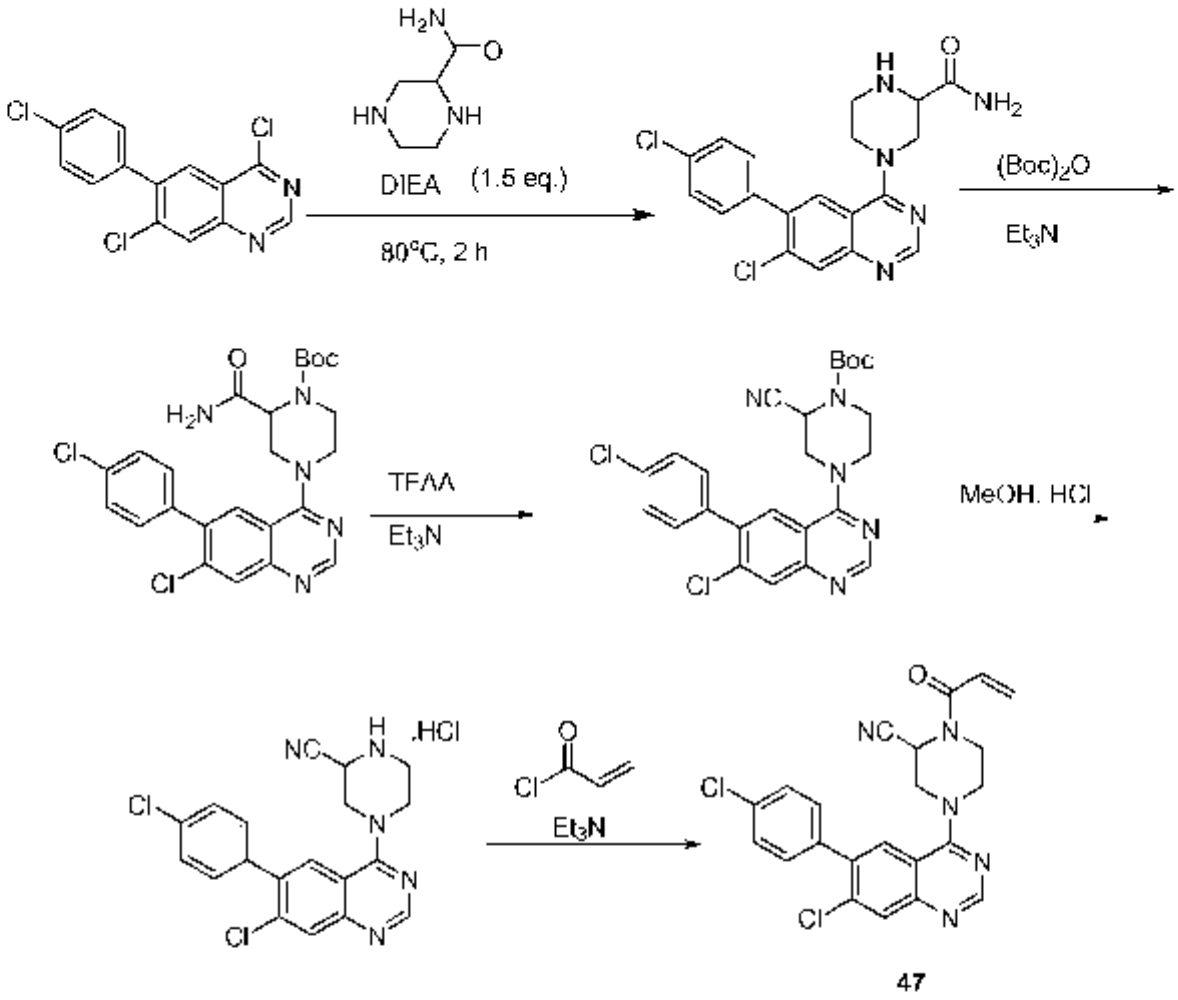
A mixture of 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylate (110 mg, 0.225 mmol) and HCl in MeOH (10 mL, 28.6 mmol) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the crude product (106 mg) as a yellow solid which was used directly in next step without further purification.

1-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a stirred solution of above obtained yellow solid (106 mg, 0.225 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature, acrylic acid (19 mg, 0.27 mmol), BOP (149 mg, 0.338 mmol) and DIEA (203 mg, 1.58 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (50 mL), and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 20:1) to afford the desired product (20 mg, 20% yield, 2 steps) as a solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.2 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.7 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 2.5 (s, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 443.30 [M+H]$^+$.

EXAMPLE 14

SYNTHESIS OF 1-ACRYLOYL-4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZINE-2-CARBONITRILE (47)



Compound 47 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide

The crude 4,7-dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline (310 mg, 1 mmol) was added to the mixture of piperazine-2-carboxamide (249 mg, 1.5 mmol) and DIEA (645 mg, 5 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred at 80°C for 2 h. The mixture was allowed to cool to room

temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was used in the next step without further purification. **ESI-MS** *m/z*: 402.3 [M+H] .

tert-Butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of the above obtained crude product 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide in DCM (20 mL) at room temperature, Et_3N (152 mg, 1.5 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (262 mg, 1.2 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 30:1) to afford the desired product (60 mg, 12% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 502.4 $[M+H]^+$.

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-cyanopiperazine-1-carboxylate

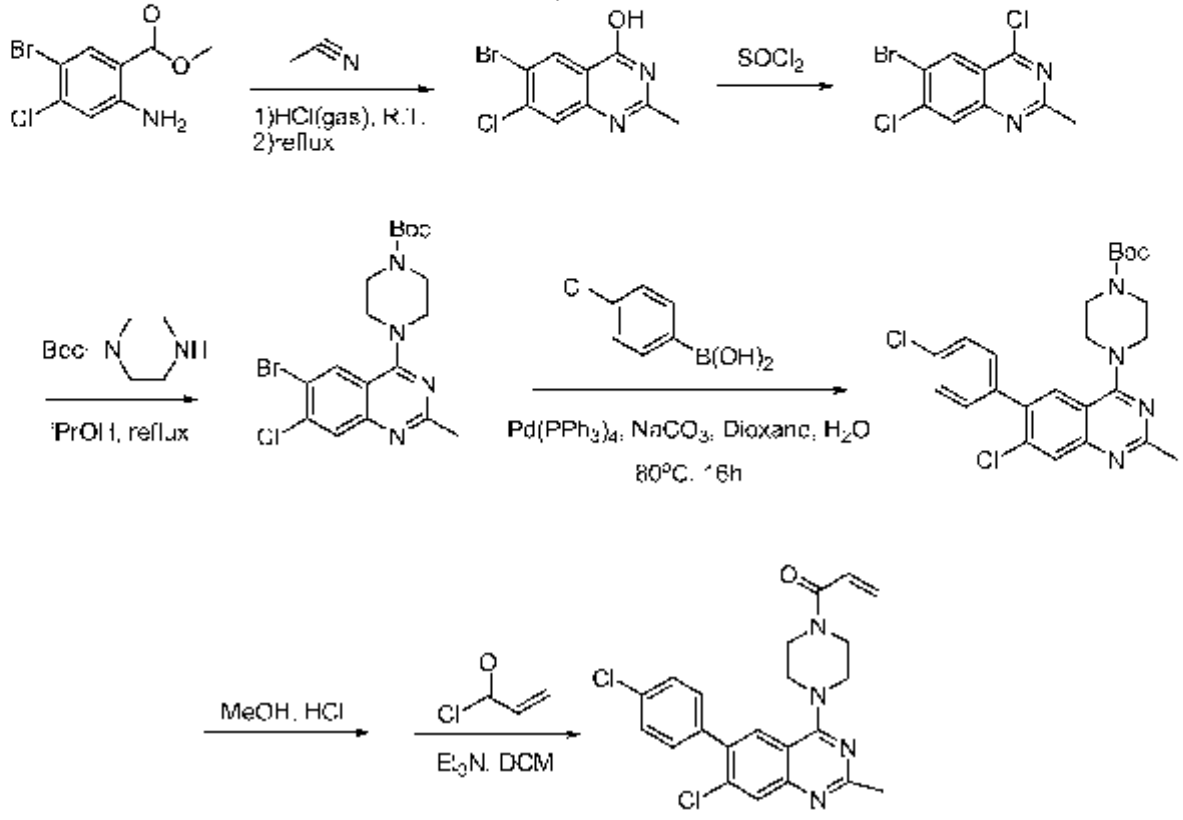
To a solution of tert-butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (60 mg, 0.12 mmol) and Et_3N (48 mg, 0.48 mmol) in DCM (20 mL) at 0°C, TFAA (50 mg, 0.24 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with DCM. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 50:1) to afford the desired product (50 mg, 86% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 484.4 $[M+H]^+$.

1-Acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-cyanopiperazine-1-carboxylate according to the procedure described in steps 5 and 6 in Example 1. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s,1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.3 (dd, *J* = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (s, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 438.25 [M+H] .

EXAMPLE 15

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)-2-METHYLQUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (50)



Compound 50 was prepared according to the general procedures of Method M as described below:

6-Bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-ol

To a solution of methyl 2-amino-5-bromo-4-chlorobenzoate (1.0 g, 3.781 mmol) in MeCN (35 mL) at RT, *dry hydrogen chloride* was added *continuously* for 20 min. The resulting mixture was stirred at reflux for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT and poured into saturated $NaHCO_3$ solution. The white solid was filtered, and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The filtrate cake and organic layer was combined and dried over Na_2SO_4, concentrated *in vacuo* to afford the crude product (1.62 g) as a white solid. **ESI-MS** *m/z* : 273.3 [M + H] .

6-Bromo-4,7-dichloro-2-methylquinazoline

The mixture of 6-bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-ol (500 mg, 1.828 mmol) in 30 mL of $SOCl_2$ was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified through silica chromatography (5-10 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (180 mg, 34 % yield) as a yellow solid.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

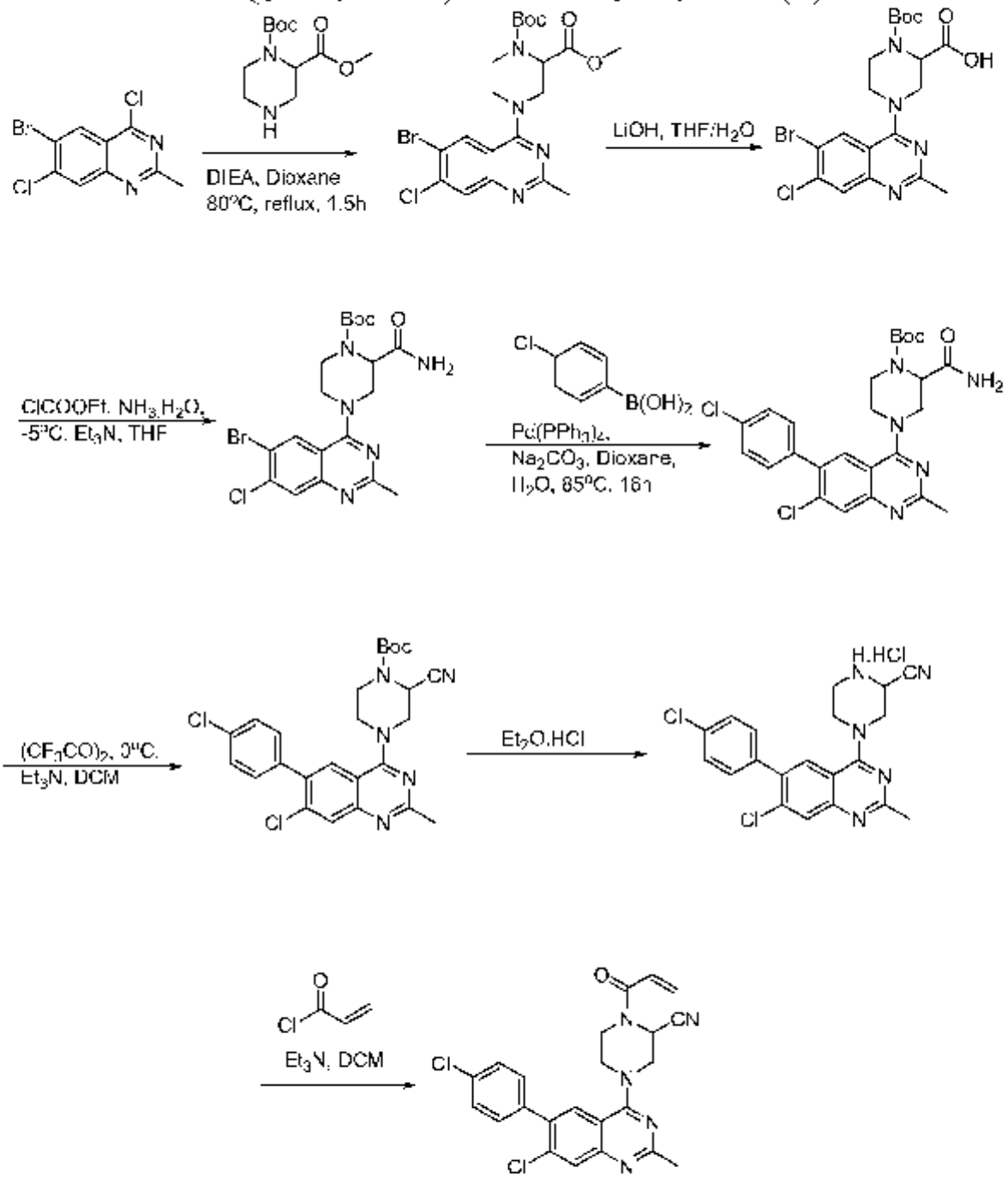
To a solution of tert-butyl piperazine-1-carboxylate (76 mg, 0.410 mmol) in *i*-PrOH (10 mL) at RT, 6-bromo-4,7-dichloro-2-methylquinazoline (60 mg, 0.205 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at reflux for 40 min. The mixture was allowed to cool to RT and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (53 mg, 59 % yield) as a yellow solid.

1-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in three steps according to the procedure described in **Example 2**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 7.92 (s, 2H), 7.59 (m, 4H), 6.84-6.77 (dd, *J*= 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.17-6.36 (m, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 8H), 2.54 (s, 3H) . **ESI-MS** *m/z*: 428.3 $[M-H]^+$.

EXAMPLE 16

SYNTHESIS OF 1-ACRYLOYL-4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)-2-METHYLQUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZINE-2-CARBONITRILE (56)



Compound 56 was prepared according to the general procedures of Method M as described below:

1-tert-butyl 2-methyl 4-(6-Bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1,2-dicarboxylate

To a solution of 6-bromo-4,7-dichloro-2-methylquinazoline (435 mg, 1.49 mmol) and 1-tert-butyl 2-methyl piperazine-1,2-dicarboxylate (437 mg, 1.79 mmol) in 1,4-dioxane (30 mL), DIEA (769 mg, 5.96 mmol) was added. The mixture was stirred at 80°C for 1.5 h. The mixture was allowed to cool to RT and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5-50 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (224 mg, 30 % yield) as a yellow solid.

4-(6-Bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperazine-2-carboxylic acid

To a solution of 1-tert-butyl 2-methyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1,2-dicarboxylate (224 mg, 0.448 mmol) in THF (15 mL) and H_2O (5 mL), $LiOH.H_2O$ (114 mg, 2.690 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was diluted with H_2O, acidified with HCl to adjust pH to 4 and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (211 mg, 97 % yield) as a yellow solid.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)-2-carbamoylpiperazine-1-carboxylate

To a solution of 4-(6-bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperazine-2-carboxylic acid (221 mg, 0.435 mmol) and Et_3N (176 mg, 1.738 mmol) in THF (35 mL) at -5°C, ethyl chloroformate (51 mg, 0.465 mmol) was added. The mixture was stirred at -5°C for 40 min and $NH_3.H_2O$ (30 %, 507mg, 4.346 mmol) was added. The resulting mixture was kept stirring for 5 min at 0°C. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (3 % methanol/dichloromethane) to afford the desired product (179 mg, 85 % yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 484.3 $[M - H]^+$.

tert-Butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-methylquinazolin-4-yl)-2-carbamoylpiperazine-1-carboxylate (179 mg, 0.371 mmol), (4-chlorophenyl)boronic acid (67 mg, 0.426 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0.0445 mmol) and Na_2CO_3 (118 mg, 1.113 mmol) in 1,4-dioxane (25 mL) was stirred at 85°C for 16 h under argon. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (3 % methanol/dichloromethane) to afford the desired product (181 mg, 95 % yield) as a brown solid. **ESI-MS** *m/z*: 517.4 $[M - H]^-$.

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)-2-cyanopiperazine-1-carboxylate

To a solution of tert-butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (100 mg, 0.194 mmol) and Et_3N (78 mg, 0.775 mmol) in DCM (30 mL) at 0°C, TFAA (162 mg, 0.776 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatographyon silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 2:1) to afford the desired product (58 mg, 60 % yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 499.4[M+H] .

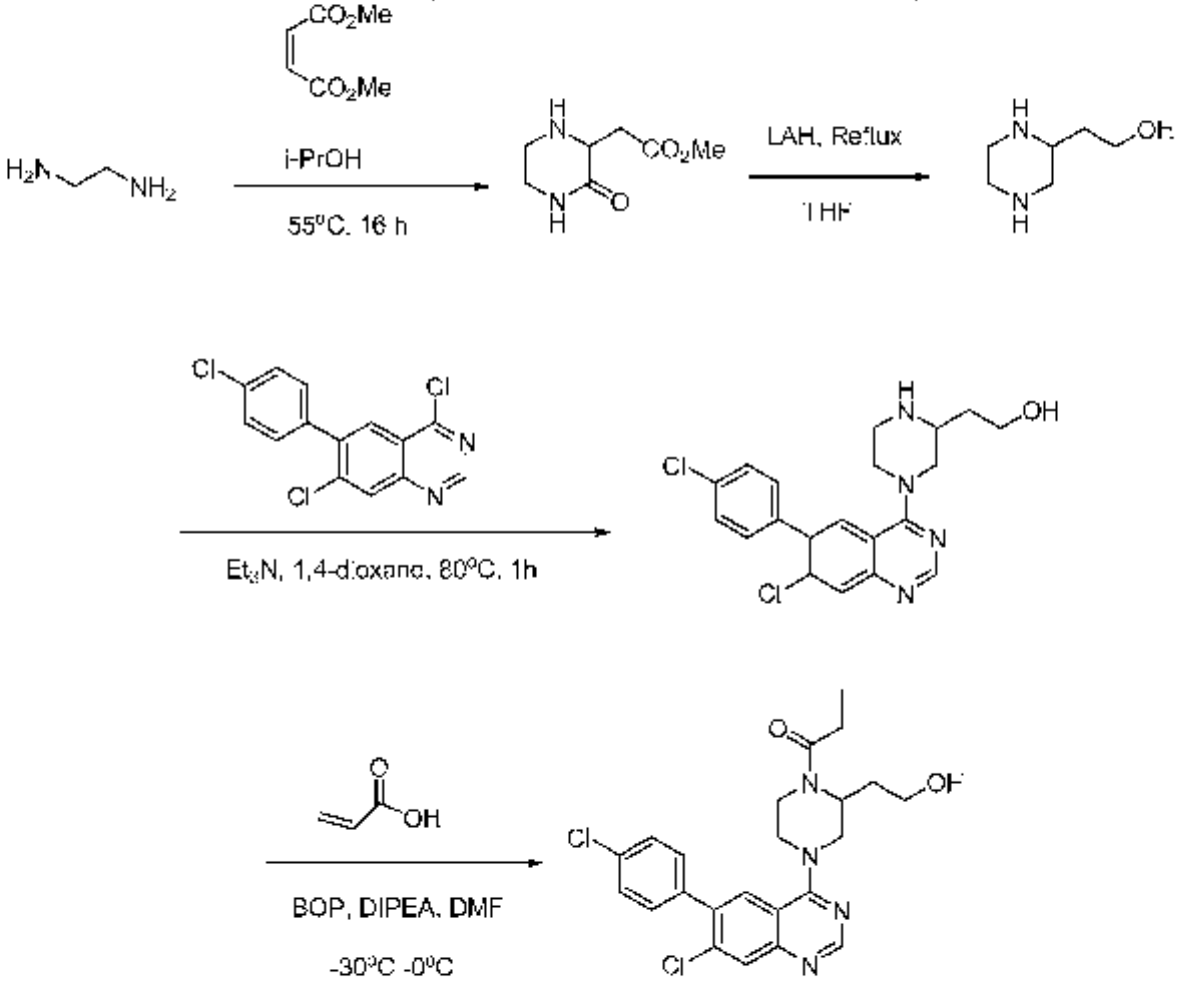
1-Acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)-2-methylquinazolin-4-yl)-2-cyanopiperazine-1-carboxylate (100 mg, 0.194 mmol) was dissolved in 20 mL of 20 % HCl/Et_2O solution. The mixture was stirred at RT for 30 min and then concentrated *in vacuo* to yield a solid salt (44 mg, 87 % yield). The above solid (44 mg, 0.101 mmol) was dissolved in 25 mL of DCM with Et_3N (51 mg, 0.505 mmol). The mixture was cooled to 0°C and then a solution of acryloyl chloride (10 mg, 0.111 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 0°C for 40 min. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with

saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified with silica chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 2:1) to afford the desired product (24 mg, 52 % yield) as a white solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.63 (q, *J* = 8.4, 20.4 Hz, 4H), 6.90 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.32 (m, 2H) , 3.57 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.36 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 453.3 [M + H] .

EXAMPLE 17

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)-2-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (62)



Compound 62 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

Methyl 2-(3-oxopiperazin-2-yl)acetate

To a solution of dimethyl maleate (4.0 g, 27.78 mmol) in propan-2-ol (40 mL) at RT, ethane-1,2-diamine (1.167 g, 27.78 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 55°C for 16 h and concentrated *in vacuo*. The residue was washed by a mixture of ethyl acetate/petroleum ether = 1:1 to afford the desired product (2.8 g, 59% yield) as a white solid.

2-(Piperazin-2-yl)ethanol

To a solution of methyl 2-(3-oxopiperazin-2-yl)acetate (1.82 g, 10.58 mmol) in THF (150 mL) at 0°C, $LiAlH_4$ (2.01 g, 52.9 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at reflux for 16 h. Then the mixture was cooled to RT. It was quenched with $10H_2O.Na_2SO_4$ and filtered, washed with ethyl acetate. The filtrated was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (674 mg, 49% yield) as a yellow oil.

2-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)ethanol

A mixture of 4,7-dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline (150 mg, 0.48 mmol), 2-(piperazin-2-yl)ethanol (187 mg, 1.44 mmol), Et_3N (0.33 mL, 2.4 mmol), in 1,4-dioxane (5 mL) was stirred at 80°C for 30 min. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with saturated $NaHCO_3$ solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (methanol/dichloroethane = 1:30) to afford the desired product (121 mg, 63% yield) as a colorless oil. **ESI-MS** *m/z*: 403.3 $[M + H]^+$.

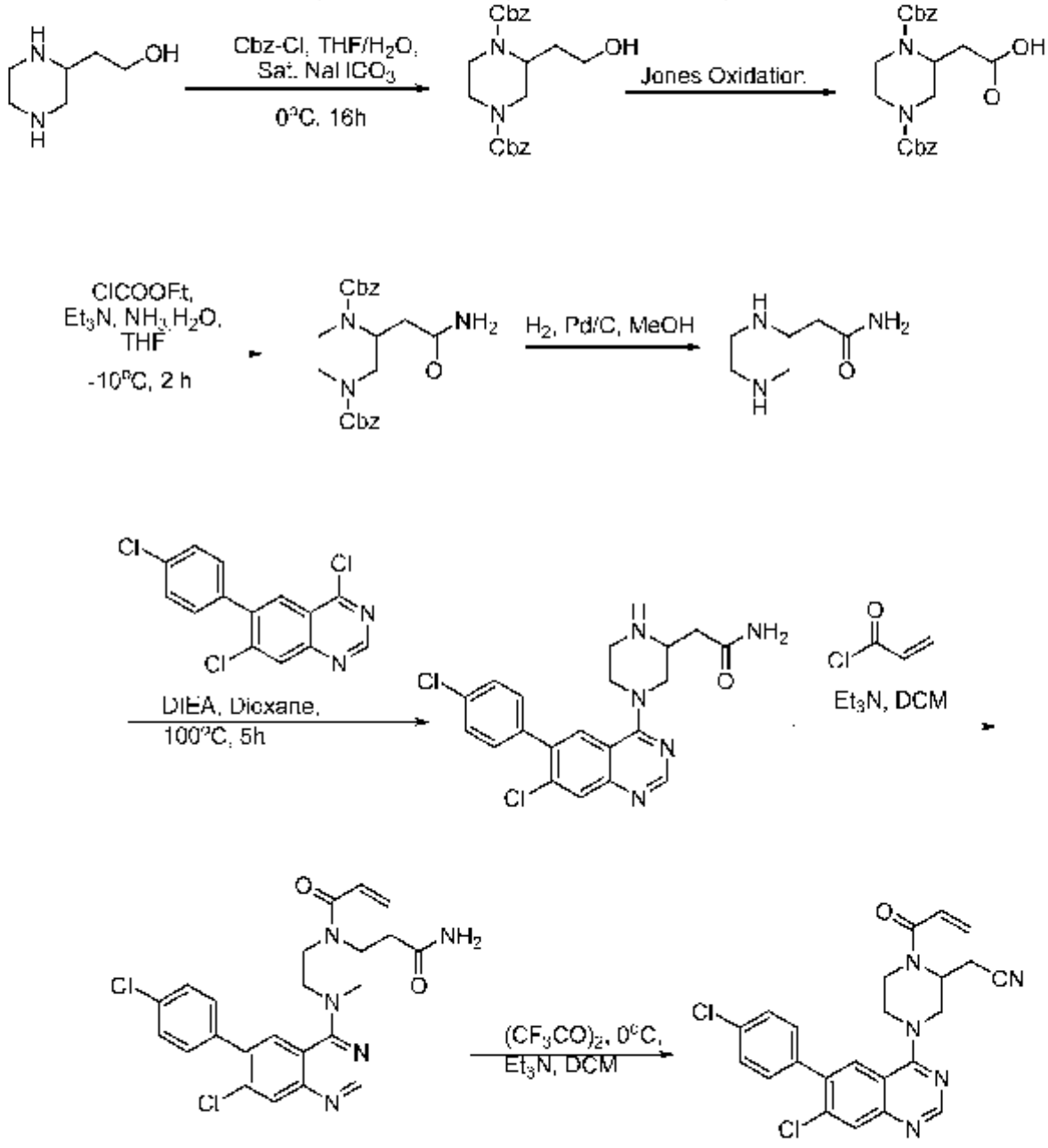
1-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a solution of 2-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)ethanol (123 mg, 0.305 mmol), acrylic acid (24 mg, 0.336 mmol), BOP (270 mg, 0.61 mmol) in DMF (5 mL) at - 30°C, DIEA (157 mg, 1.22 mmol) was added. The resulting mixture was warmed to 0°C over 1 h, quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Pre-HPLC to afford the desired product (16 mg,

12% yield) as a light-yellow oil. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 4H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 457.4 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 18

SYNTHESIS OF 2-(1-ACRYLOYL-4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-2-YL)ACETONITRILE (70)



Compound 70 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

Dibenzyl 2-(2-hydroxyethyl)piperazine-1,4-dicarboxylate

To a solution of 2-(piperazin-2-yl)ethanol (2.0 g, 15.4 mmol) in THF (48 mL), H_2O (32 mL) and saturated $NaHCO_2$ (32 mL) at 0°C, Cbz-Cl (5.5 g, 32.3 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 2 h and at RT for 16 h. The mixture was diluted with brine, extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (25 %-50 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (1.454 g, 23 % yield) as a colorless oil. **ESI-MS** *m/z*: 399.4 [M+H] .

2-(1,4-Bis((benzyloxy)carbonyl)piperazin-2-yl)acetic acid

To a solution of dibenzyl 2-(2-hydroxyethyl)piperazine-1,4-dicarboxylate (515 mg, 1.294 mmol) in acetone (30 mL), Jones reagent (1.48 mL, 3.88 mmol, 2.6 M) was added dropwise at 0°C, which was stirred at RT for 1 h. The mixture was quenched with *i*-PrOH (2 mL) and filtered through celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product (545 mg) as a colorless oil. **ESI-MS** *m/z*: 413.2 [M + H] .

Dibenzyl 2-(2-amino-2-oxoethyl)piperazine-1,4-dicarboxylate

To a solution of 2-(1,4-bis((benzyloxy)carbonyl)piperazin-2-yl)acetic acid (545 mg, 1.323 mmol) and Et_3N (535 mg, 5.292 mmol) in THF (20 mL), ethyl chloroformate (154 mg, 1.415 mmol) was added at -10 °C and stirred at this temperature for 40 min. Then the mixture was added $NH_3.H_2O$ (1.984 g, 15.87 mmol) at -10°C and stirred for 20 min at -10°C. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (2 % methanol/dichloromethane) to afford the desired product (393 mg, 72 % yield) as a colorless oil. **ESI-MS** *m/z*: 412.3[M+H] .

2-(Piperazin-2-yl)acetamide

A mixture of dibenzyl 2-(2-amino-2-oxoethyl)piperazine-1,4-dicarboxylate (385 mg, 0.937 mmol), Pd/C (10%, 40 mg) and MeOH (30 mL) was stirred at 40°C for 2.5 h under H_2 (1 atm). The mixture was filtered through celite and concentrated to afford the crude product (188 mg) as a colorless oil.

2-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetamide

A mixture of 4,7-dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline (313 mg, 1.315 mmol), 2-(piperazin-2-yl)acetamide (188 mg, 1.315 mmol), DIEA (848 mg, 6.575 mmol) and 1,4-dioxane (30 mL) at 100°C for 5 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5-20 % methanol/dichloromethane) to afford the desired product (78 mg, 14% yield) as a brown solid. **ESI-MS** *m/z*: 417.3 [M+H]$^+$.

2-(1-Acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetamide

A mixture of 2-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetamide (78 mg, 0.1875 mmol), Et_3N (76 mg, 0.750 mmol) and dichloromethane (30 mL) at 0°C, a solution of acryloyl chloride (21 mg, 0.225 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0°C for 40 min. The mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (2.5-4% methanol in dichloromethane) to afford the desired product (32 mg, 36% yield) as a white solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.74 (*s*, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (*s*, 1H), 7.50-7.42 (dd, *J* = 8.8, 14.4 Hz, 1H), 6.79-6.24 (m, 3H), 5.83 (m, 1H), 5.36-5.14 (m, 2H), 4.72-4.49 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.99-3.49 (m, 3H), 3.07-2.44 (m, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 470.2 [M+H]$^+$.

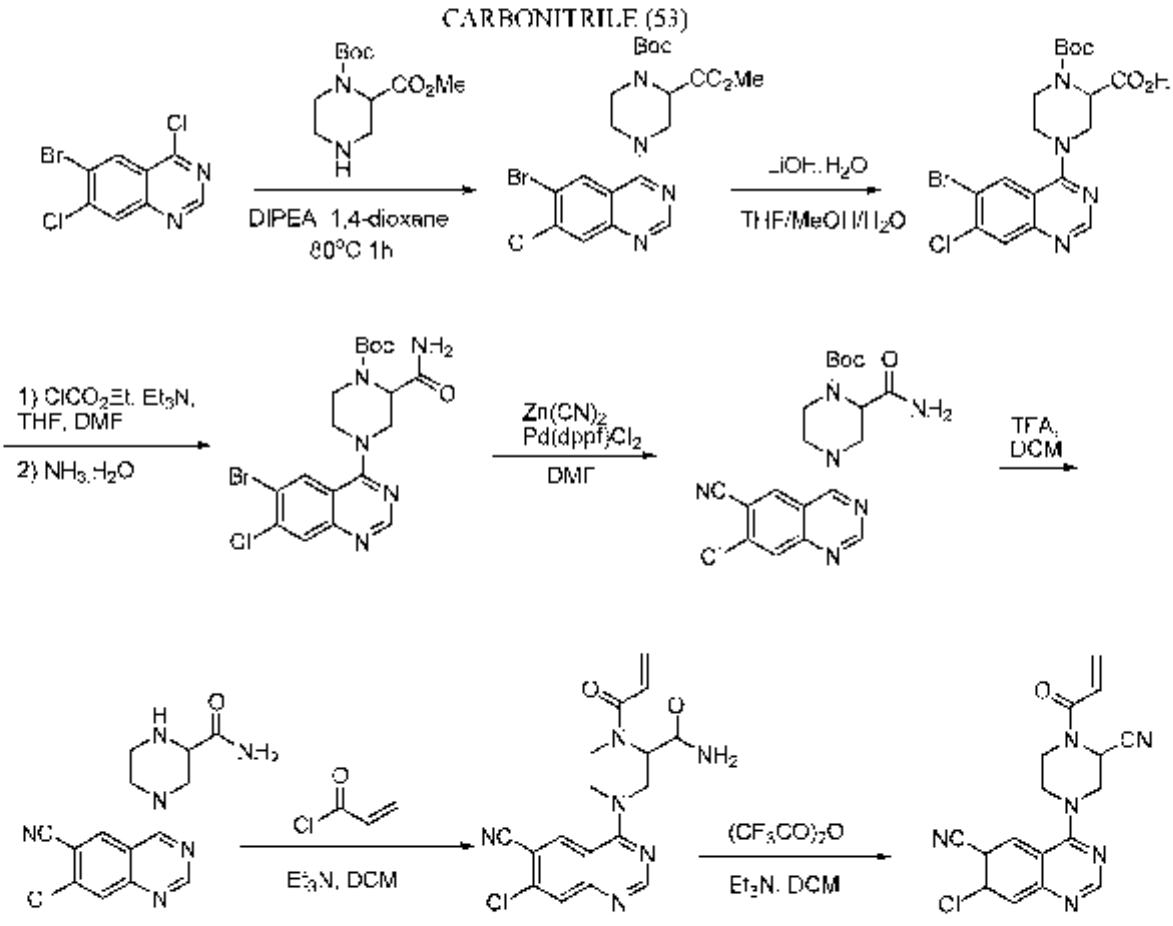
2-(1-Acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile

To a solution of 2-(1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)acetamide (25 mg, 0.0533 mmol) and Et_3N (27 mg, 0.267 mmol) in DCM (10 mL) at 0°C, TFAA (46 mg, 0.214 mmol) and the resulting mixture was

stirred at RT for 20 min. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatographyon silica gel (2.5 % methanol in dichloromethane) to afford the desired product (21 mg, 87% yield) as a white solid. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.67 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.70 (s, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 2.99 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 453.3 [M+H] .

EXAMPLE 19

SYNTHESIS OF 4-(4-ACRYLOYL-3-CYANOPIPERAZIN-1-YL)-7-CHLOROQUINAZOLINE-6-CARBONITRILE (53)



Compound 53 was prepared according to the general procedures of Method B as described below:

1-tert-Butyl 2-methyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1,2-dicarboxylate

A mixture of 6-bromo-4,7-dichloroquinazoline (300 mg, 1.08 mmol), tert-butyl methyl piperazine-1,2-dicarboxylate (395 mg, 1.62 mmol), DIEA (836 mg, 6.48 mmol) in 1,4-dioxane (8 mL) was stirred at 80°C for 1 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with saturated $NaHCO_3$ solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (367 mg, 70% yield) as a white solid.

1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxylic acid

To a solution of 1-tert-butyl 2-methyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1,2-dicarboxylate (100 mg, 0.206 mmol) in THF (2 mL), MeOH (2 mL) and water (2 mL), $LiOH.H_2O$ (165 mg, 4.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was washed with 20% ethyl acetate/petroleum ether. The aqueous layer was acidified with aqueous HCl (1 N) to adjust pH to 5 and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO4, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (65 mg, 67% yield).

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)-2-carbamoylpiperazine-1-carboxylate

To a mixture of 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxylic acid (65 mg, 0.14 mmol), Et_3N (0.11 mL, 0.77 mmol) in THF (4 mL) and DMF (2 mL) at 0°C, ethyl chloroformate (83 mg, 0.77 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and $NH_3.H_2O$ (1 mL, 15 N) was added. Then the mixture was warmed to RT and stirred for another 1 h. It was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude product (77 mg) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 471.4 [M + H] .

tert-Butyl2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-cyanoquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)-2-carbamoylpiperazine-1-carboxylate (200 mg, 0.43 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (31 mg, 0.043 mmol), $Zn(CN)_2$ (80 mg, 0.68 mmol) and DMF(20 mL) was stirred at reflux for 5 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1-2% methanol/dichloromethane) to afford the desired product (140 mg, 79% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 417.3 $[M - H]^+$.

4-(7-Chloro-6-cyanoquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide

A solution of tert-butyl2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-cyanoquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (140 mg, 0.34 mmol) in dichloromethane (20 mL) at RT, TFA (2 mL) was added. The resulting mixture was stirred at RT for 2 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the crude product (100 mg) which was used directly in the next step without further purification.

1-Acryloyl-4-(7-chloro-6-cyanoquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide

A mixture of 4-(7-chloro-6-cyanoquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide (100 mg, 0.32 mmol), Et_3N (96 mg, 0.96 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0°C, acryloyl chloride (35 mg, 0.384 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at RT for 0.5 h, poured into water and then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1-2% methanol/dichloromethane) to afford the desired product (50 mg, 43 % yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 371.3 $[M + H]^+$.

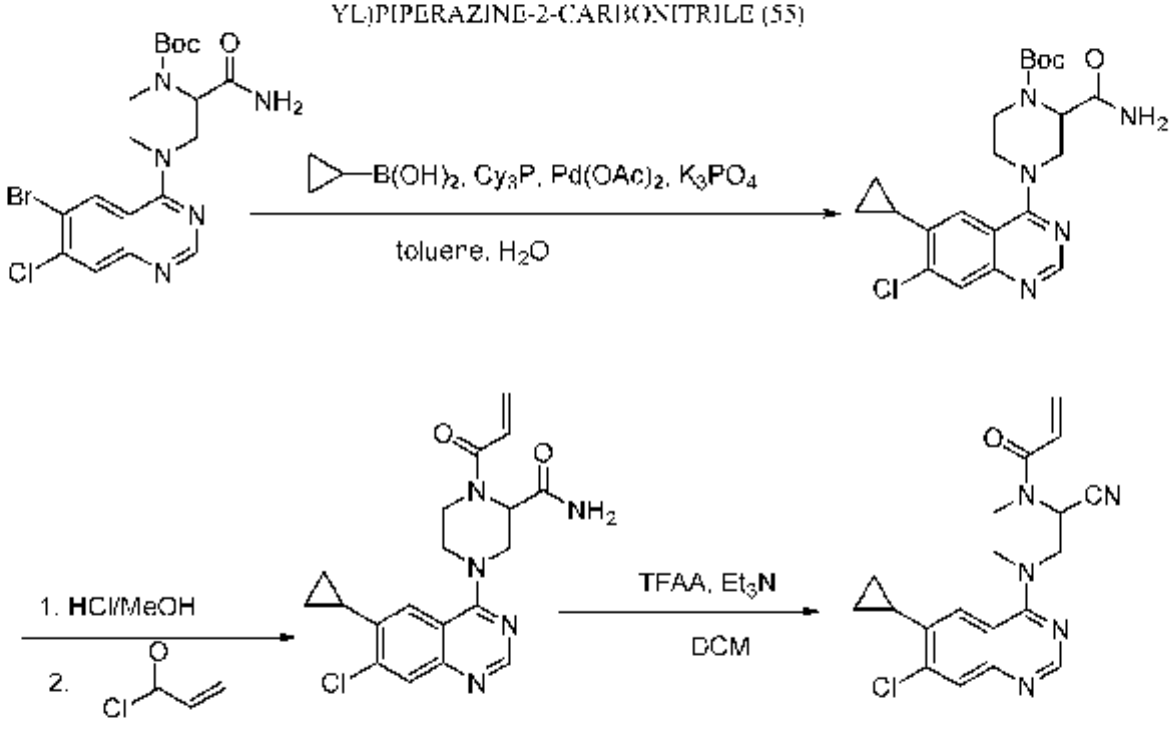
4-(4-Acryloyl-3-cyanopiperazin-1-yl)-7-chloroquinazoline-6-carbonitrile

A mixture of 1-acryloyl-4-(7-chloro-6-cyanoquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide (50 mg, 0.14 mmol) and Et_3N (82 mg, 0.81 mmol) in DCM (10 mL) at RT, trifluoroacetic anhydride (117.6 mg, 0.56 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at RT for 0.5 h and poured into water and then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and

concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1-3% methanol/dichloromethane) to afford the desired product (15 mg, 32% yield). **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:** 8.79 (*s*, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.73-4.70 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4.46-4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.25-4.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 353.2 [M + H] .

EXAMPLE 20

SYNTHESIS OF 1-ACRYLOYL-4-(7-CHLORO-6-CYCLOPROPYLQUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZINE-2-CARBONITRILE (55)



Compound 55 was prepared according to the general procedures of Method B as described below:

tert-Butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-cyclopropylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(6-bromo-7-chloroquinazolin-4-yl)-2-carbamoylpiperazine-1-carboxylate (200 mg, 0.414 mmol), cyclopropylboronic acid (44 mg, 0.51 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (270 mg, 1.272 mmol), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0.08 mmol)

and tricyclohexyl phosphine (22 mg, 0.08 mmol) in toluene (10 mL) and water (1 mL) was stirred at reflux under argon for 16 h. The solvent was removed, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol = 50:1) to afford the desired product (100 mg, 56% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z* : 432.4 [M + H] .

Acryloyl-4-(7-chloro-6-cyclopropylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide

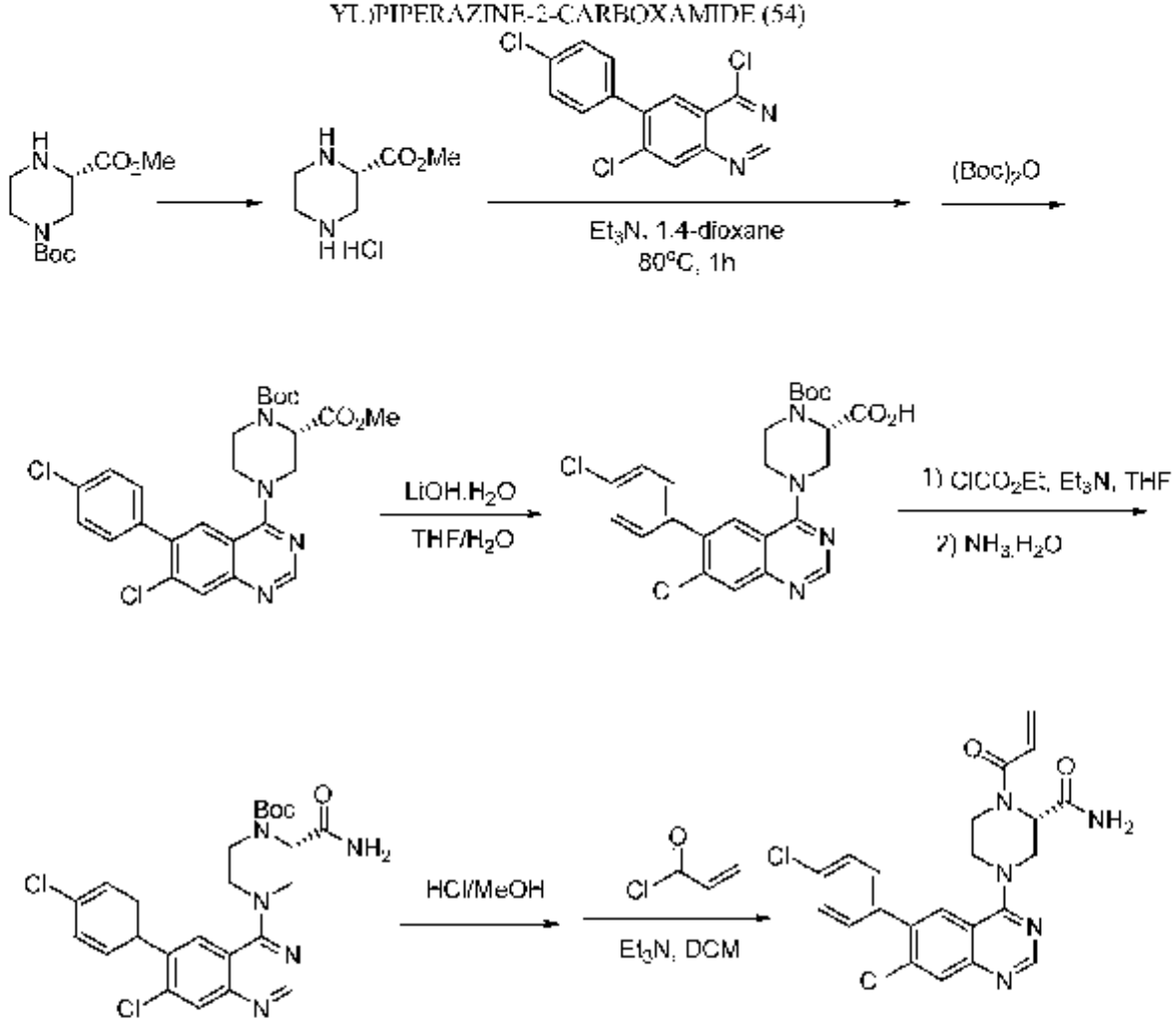
The title compound was prepared from tert-butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-cyclopropylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in two steps following the procedure described in **Example 1**.

Acryloyl-4-(7-chloro-6-cyclopropylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide

To a solution of 1- acryloyl-4-(7-chloro-6-cyclopropylquinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide (17 mg, 0.044 mmol) and Et_3N (18 mg, 0.176 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C, TFAA (18 mg, 0.088 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatographyon silica gel (dichloromethane/methanol – 50:1) to afford the desired product (10 mg, 62% yelid) as a solid. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ: 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.6 (dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.5 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.0 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 6.0-5.9 (m, 1H), 4.4 (dd, *J* = 2, 13.2 Hz, 1H), 4.3-4.1 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 1H), 1.2-1.1 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z* : 368.3 [M + H].

EXAMPLE 21

SYNTHESIS OF (S)-1-ACRYLOYL-4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZINE-2-CARBOXAMIDE (54)



Compound 54 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

(S)-Methyl piperazine-2-carboxylate hydrochloride

A mixture of (S)-tert-butyl methyl piperazine-1,3-dicarboxylate (366 mg, 1.5 mmol) and HCl in MeOH (20 mL, 2.9 M) was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to yield the crude product (270 mg) as a yellow solid which was used directly in next step without further purification.

(S)-1-tert-Butyl 2-methyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1,2-dicarboxylate

To the mixture of above obtained crude (S)-methyl piperazine-2-carboxylate hydrochloride, 4,7-dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline (310 mg, 1 mmol), DIEA (1.29 g, 10 mmol) and 1,4-dioxane (20 mL) was stirred for 1 h at 80°C. Then mixture was cooled to RT and di-tert butyl dicarbonate (327 mg, 1.5 mmol) was added. The mixture was stirred for 16 h and quenched with saturated $NaHCO_3$ solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (methanol/dichloroethane = 1:50) to afford the desired product (300 mg, 58% yield, 2 steps) as a solid oil. **ESI-MS** *m/z*: 517.5 [M + H] .

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxylic acid

To a solution of (S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1,2-dicarboxylate (300 mg, 0.58 mmol) in mixture of 1:1 tetrahydrofuran and water (20 mL) at RT, $LiOH.H_2O$ (49 mg, 1.16 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 1 h and then acidified with aqueous HCl (1 N) to adjust the pH to 3-5. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude product (230 mg) which was used directly in the next step without further purification.

(S)-tert-Butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a mixture of (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxylic acid (230 mg, 0.46 mmol), Et_3N (139 mmg, 1.37 mmol) in THF (5 mL) at 0°C, ethyl chloroformate (148 mg, 1.37 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h, then Ammonium hydroxide (1 mL, 15 N) was added and kept stirring for another 1 h at RT. The mixture was extracted with ethyl acetate dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel

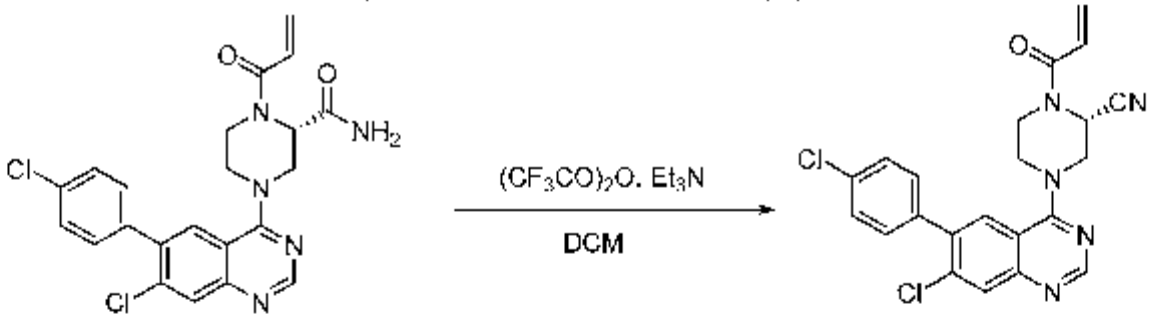
(dichloromethane/methanol = 50:1) to afford the desired product (150 mg, 65% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 502.4 [M+H] .

(S)-1-Acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide

The title compound was prepared from (S)-tert-butyl 2-carbamoyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylatein 2 steps according to the procedure described in **Example 1**. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.5 (m, 5H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.9-6.6 (m, 1H), 6.2 (d, *J* = 2.4, 17.6 Hz, 1H), 5.8-5.7 (m, 1H), 5.0-4.8 (m, 1H), 4.7 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 456.3 [M−H]$^-$.

EXAMPLE 22

SYNTHESIS OF (S)-1-ACRYLOYL-4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZINE-2-CARBONITRILE (59)



Compound 59 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

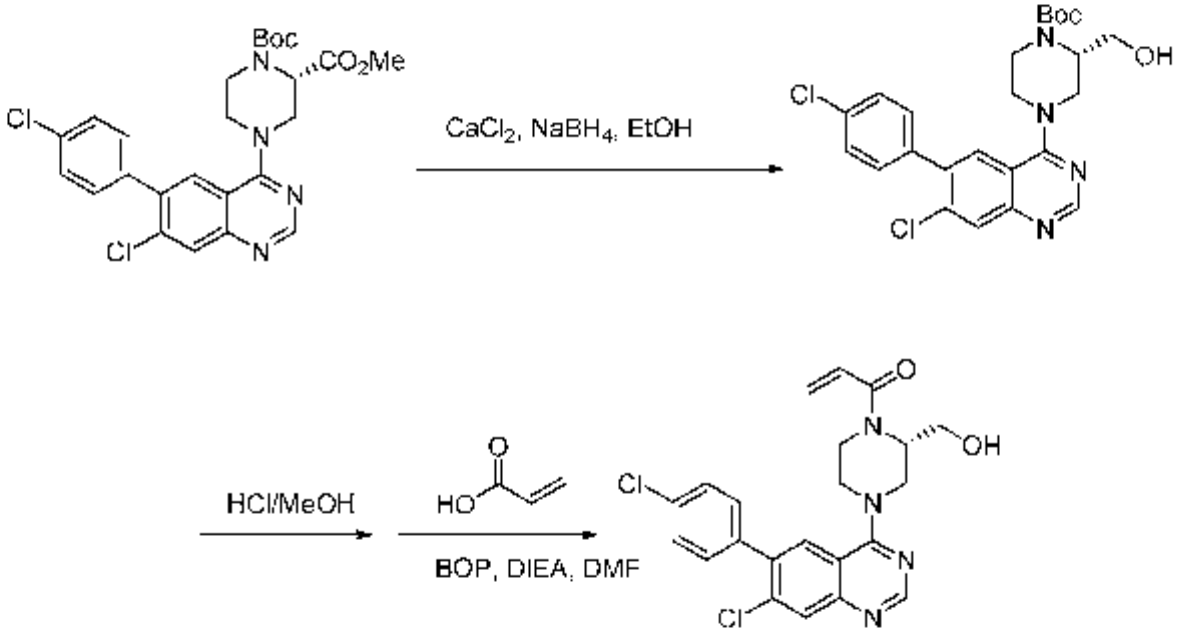
(S)-1-Acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carbonitrile

To a solution of (S)-1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide (23 mg, 0.05 mmol) and Et_3N (20 mg, 0.2 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C, trifluoroacetic anhydride (21 mg, 0.1 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with dichloromethane. The organic

layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated*in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatographyon on silica gel (dichloromethane/methanol – 50:1) to afford the desired product (15 mg, 68% yelid) as a solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* – 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.3 (dd, *J* – 2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* – 2.0, 10.8 Hz, 1H), 5.7 (m, 1H), 4.6 (d, *J* – 14.0 Hz, 3H), 4.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H). **ESI-MS** *m/z*: 438.3 [M+H]$^+$.

EXAMPLE 23

SYNTHESIS OF (S)-1-(4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)-2-(HYDROXYMETHYL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (63)



Compound 63 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

(S)-tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of (S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1,2-dicarboxylate (200 mg, 0.387 mmol) in EtOH (10 mL) was added $CaCl_2$ (215 mg, 1.933 mmol) and $NaBH_4$ (74 mg, 1.933

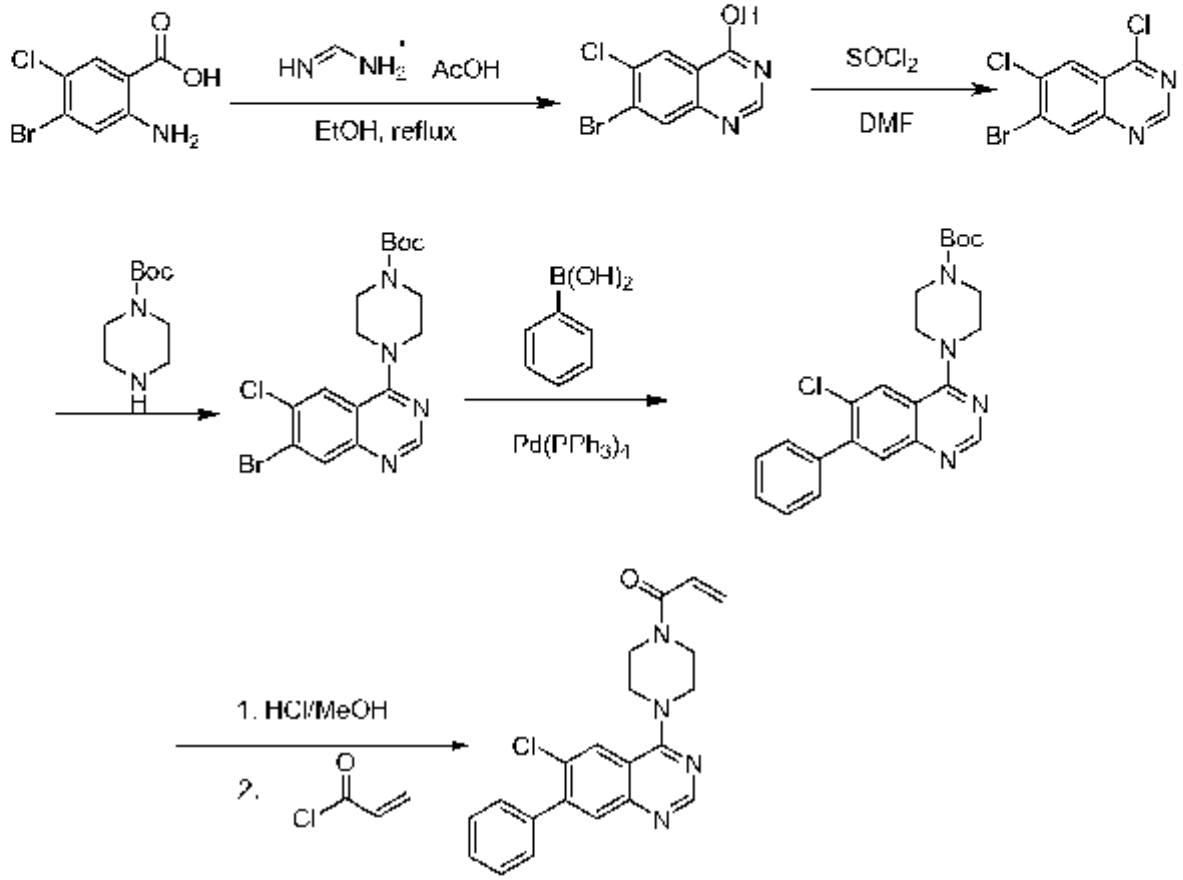
mmol) at 0°C. The mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was filtered, and washed by ethylanol. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol = 50:1) to afford the desired product (80 mg, 42% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 489.4 [M+H]$^+$.

1-((S)-4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from (S)-tert-butyl 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylate in two steps according to the procedure described in **Example 13**. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.7 (s, 1H), 8.3-8.1 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.8 (dd, *J* = 2, 10.4 Hz, 1H), 5.1-4.9 (m, 1H), 4.3-4.1 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 443.3 [M+H]$^+$.

EXAMPLE 24

SYNTHESIS OF 1-(4-(6-CHLORO-7-PHENYLQUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (67)



Compound 67 was prepared according to the general procedures of Method B as described below:

7-Bromo-6-chloroquinazolin-4-ol

To a solution of 2-amino-4-bromo-5-chlorobenzoic acid (500 mg, 2mmol) in EtOH (20 mL) at RT, formamidine acetate (620 mg, 6 mmol) was added. The mixture was reflux for 16 hour. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was washed by saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, and a mixture of ethyl acetate/petroleum ether = 1:2. The solid was dried *in vacuo* to get the product (520 mg, 100% yield) which was used directly in next step without further purification. **ESI-MS** *m/z*: 259.0 $[M+H]^+$.

7-Bromo-4,6-dichloroquinazoline

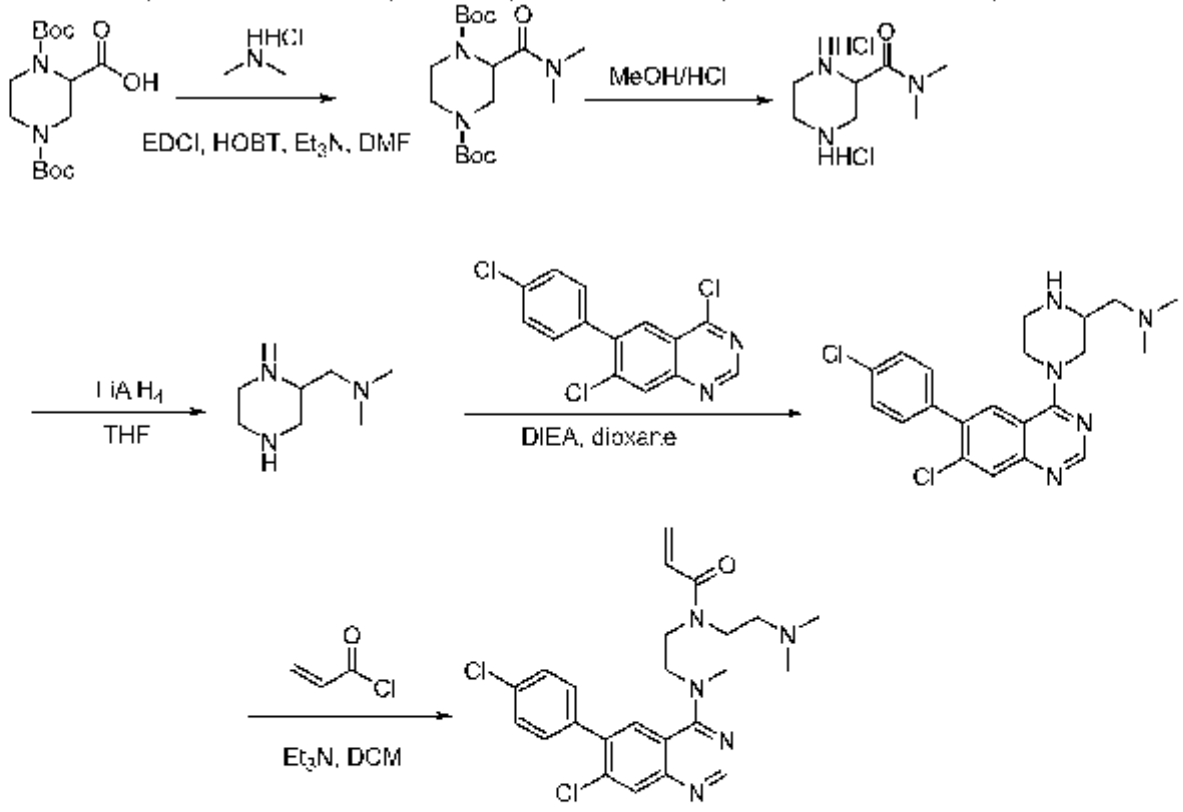
To a solution of 7-bromo-6-chloroquinazolin-4-ol (520 mg, 2 mmol) in thionyl chloride (15 mL) was added one drop of DMF. The mixture was reflux for 16 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was used directly in next step without further purification .

1-(4-(6-Chloro-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from 7-bromo-4,6-dichloroquinazoline in four steps according to the procedure described in **Example 2**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ: 8.7 (*s*, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (*s*, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 6.85 (**dd**, *J* = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.2 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.9-3.7 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 379.3 [M + H] .

EXAMPLE 25

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)-2-((DIMETHYLAMINO)METHYL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE (60)



Compound 60 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

di-tert-Butyl 2-(dimethylcarbamoyl)piperazine-1,4-dicarboxylate

A mixture of 1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazine-2-carboxylic acid (5 g, 15.13 mmol), dimethylamine hydrochloride (1.3 g, 15.13 mmol), EDCI (4.3 g, 22.7 mmol), HOBt (3.1 g, 22.7 mmol) and DMF (100 mL) at 0°C, Et_3N (4.6 g, 45.39 mmol) was added. The mixture was then warmed to RT and kept stirring for 2 h. The reaction mixture was poured into water, extracted with ethyl acetate, the combined organic layer was washed with $NaHCO_3$ solution, brine and dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was washed with petroleum ether to afford the desired product (3.64 g, 67% yield).

N,N-Dimethylpiperazine-2-carboxamide dihydrochloride

A mixture of the above obtained crude of di-tert-butyl 2-(dimethylcarbamoyl)piperazine-1,4-dicarboxylate, HCl in MeOH (50 mL, 2.9 M) was stirred at RT for 1 h, evaporated the solvent to afford the crude product (2.4 g).

N,N-Dimethyl-1-(piperazin-2-yl)methanamine

A mixture of the above obtained crude of N,N-dimethylpiperazine-2-carboxamide dihydrochloride (2.4 g, 10.43 mmol) and THF (50 mL) at -40°C, $LiAlH_4$ (1.6 g, 41.73 mmol) was added slowly. The mixture was heated to reflux for 3 h and cooled to RT. It was quenched with $10H_2O.Na_2SO_4$ and filtered, washed with ethyl acetate. The filtrated was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (693 mg, 47% yield).

1-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)-N,N-dimethylmethanamine

A mixture of N,N-dimethyl-1-(piperazin-2-yl)methanamine (200 mg, 0.68 mmol), 4,7-dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline (111 mg, 0.77 mmol), DIEA (397 mg, 3.08 mmol) and dioxane (10 mL) was stirred at 80°C for 30 min. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with saturated $NaHCO_3$ solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column

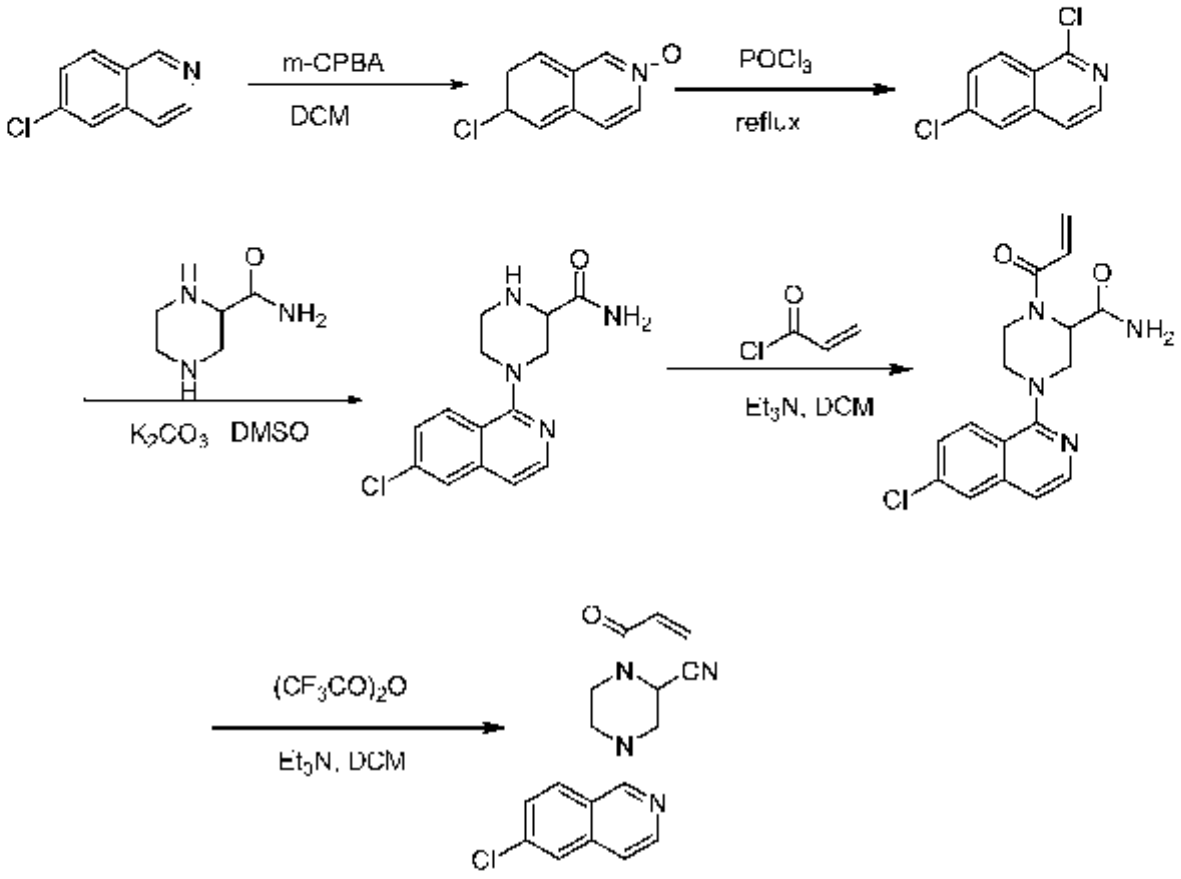
chromatography on silica gel (methanol/ dichloroethane = 1 : 20) to afford the desired product (78 mg, 30% yield). **ESI-MS** m/z: 416.3 [M+H] .

1-(4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-((dimethylamino)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

A mixture of 1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)-N,N-dimethylmethanamine (78 mg, 0.19 mmol), Et$_3$N (58 mg, 0.57 mmol) and dichloromethane (15 mL) at 0°C, acryloyl chloride (20 mg, 0.22 mmol) was added. The reaction was stirred at RT for 30 min and quenched with water, extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol = 30:1) to afford the desired product (32 mg, 36% yield). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.70 (s, 1H), 8.57-8.56 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.17-6.13(m, 1H), 5.75-5.72(m, 1H), 4.76-4.74 (m, 0.5 H) ,4.70-4.57 (m, 1H), 4.36-3.29 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 0.5H), 3.46 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.87 (s, 6H). **ESI-MS** m/z: 470.4 [M+H]$^+$.

EXAMPLE 26

SYNTHESIS OF 1-ACRYLOYL-4-(6-CHLOROISOQUINOLIN-1-YL)PIPERAZINE-2-CARBONITRILE (61)



Compound 61 was prepared according to the general procedures of Method D as described below:

6-Chloroisoquinoline 2-oxide

To a stirred solution 6-chloroisoquinoline (1.0 g, 6.1 mmol) in dichloromethane (20 mL) at RT, 3-chlorobenzoperoxoic acid (1.57 g, 9.2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at RT for 2 h. The precipitate was filtered off and washed with dichloromethane, the filtrate was washed twice with $NaHCO_3$ solution. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (1.05 g, 96% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 180.2 [M + H] .

1,6-Dichloroisoquinoline

A mixture of 6-chloroisoquinoline 2-oxide (1.0 g, 5.58 mmol) and $POCl_3$ (10 mL) was heated to reflux for 4 h. After cooled down to RT, the reaction mixture was poured into ice-water, and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired crude product which was used in the next step without further purification.

4-(6-Chloroisoquinolin-1-yl)piperazine-2-carboxamide

To a stirred solution of 1,6-dichloroisoquinoline (500 mg, 2.56 mmol) in DMSO (5 mL) at RT, piperazine-2-carboxamide (425.6 mg, 2.56 mmol) and K_2CO_3 (1.05 g, 7.68 mmol). The reaction mixture was heated at 80°C for 5 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (80 mg, 12% yield). **ESI-MS** *m/z*: 291[M − H]^1.

Acryloyl-4-(6-chloroisoquinolin-1-yl)piperazine-2-carboxamide

To a mixture of 4-(6-chloroisoquinolin-1-yl)piperazine-2-carboxamide (50 mg, 0.172 mmol), triethylamine (52.1 mg, 0.51 mmol) in dichloromethane (20 mL), acryloyl chloride (15.6 mg, 0.172 mmol) in dichloromethane (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at RT for 30 min, poured into water, and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol = 100:1) to afford the desired product (45 mg, 76.3% yield). **ESI-MS** *m/z*: 345 [M−H]^1.

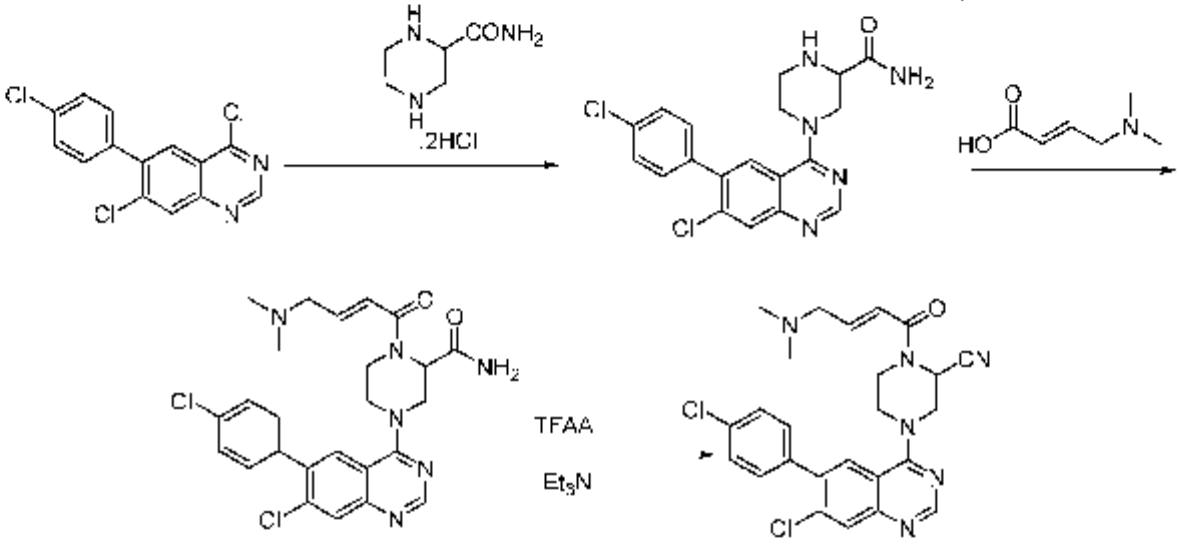
Acryloyl-4-(6-chloroisoquinolin-1-yl)piperazine-2-carbonitrile

To a mixture of 1-acryloyl-4-(6-chloroisoquinolin-1-yl)piperazine-2-carboxamide (40 mg, 0.116 mmol), triethylamine (46.8 mg, 0.46 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C, trifluoroacetic anhydride (50 mg, 0.233 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to RT over 1 h, poured into water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol = 100:1) to afford the desired

product (20 mg, 53% yield). ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.25 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.97 (m, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 327 [M−H] .

EXAMPLE 27

SYNTHESIS OF (E)-4-(7-CHLORO-6-(4-CHLOROPHENYL)QUINAZOLIN-4-YL)-1-(4-(DIMETHYLAMINO)BUT-2-ENOYL)PIPERAZINE-2-CARBONITRILE (66)



Compound 66 was prepared according to the general procedures of Method A as described below:

4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide

A mixture of 4,7-dichloro-6-(4-chlorophenyl)quinazoline (769 mg, 2.48 mmol), piperazine-2-carboxamide dihydrochloride (498 mg, 2.48 mmol), DIPEA (3.2 g, 24.8 mmol) and 1,4-dioxane (20mL) was stirred at 80°C for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with saturated $NaHCO_3$ solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (methanol/dichloroethane = 1:20) to afford the desired product (486 mg, 48.7% yield).

(E)-4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazine-2-carboxamide

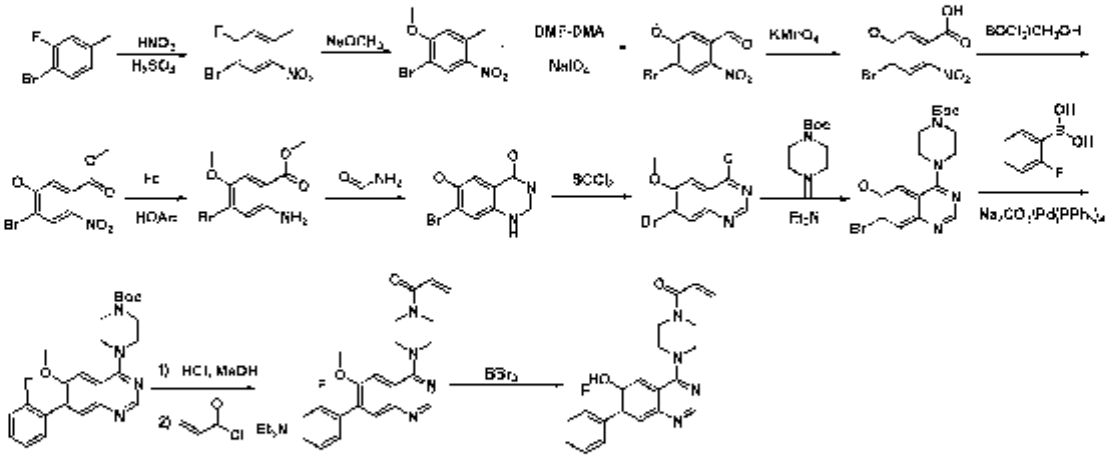
To a mixture of 4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-2-carboxamide (100 mg, 0.26 mmol), BOP (256.6 mg, 0.58 mmol), (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic acid (48 mg, 0.58 mmol) in dichloromethane (10 ml) at RT, DIEA (108.6 mg, 0.78 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min, extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (methanol/dichloroethane = 1:10) to afford the desired product (50 mg, 39% yield). ESI-MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^+$

(E)-4-(7-Chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazine-2-carbonitrile

To a solution of (E)-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazine-2-carboxamide (50 mg, 0.10 mmol) and Et_3N (0.05 mL, 0.40 mmol) in DCM (10 mL) at 0°C, TFAA (51 mg, 0.20 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol = 20:1) to afford the desired product (14 mg, 29% yield) as a solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.76 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8, 24 Hz, 4H), 6.78-6.72 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 495.4 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 28

SYNTHESIS OF 1-(4-(7-(2-FLUOROPHENYL)-6-HYDROXYQUINAZOLIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)PROP-2-EN-1-ONE



Example 28 is an exemplary preparation according to General Synthetic Method B.

1-Bromo-2-fluoro-4-methyl-5-nitrobenzene

HNO_3 (9 mL) was added into a solution of 1-bromo-2-fluoro-4-methylbenzene (5.35 g, 28.30 mmol) in H_2SO_4 (25 mL) while it was kept at -20 °C and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 10 min. The mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to yield the product as a yellow solid (5.3g, 80 % yield).

1-Bromo-2-methoxy-4-methyl-5-nitrobenzene

Na (351 mg, 15.28 mmol) was added into CH_3OH (20 mL) and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. 1-Bromo-2-fluoro-4-methyl-5-nitrobenzene (3.25 g, 13.89 mmol) was added to the mixture and then stirred at 30 °C for 2 h. The solvent was removed and the residue was dissolved in H_2O, extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:50) to yield the product as a white solid (3.0 g, 87.8% yield).

4-Bromo-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde

A mixture of 1-bromo-2-methoxy-4-methyl-5-nitrobenzene (3.7 g, 15.04 mmol) and DMF-DMA (5.41 g, 45.12 mmol) in DMF (40 mL) was stirred at 140 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in DMF (40 mL) and added into a solution of $NaIO_4$ (19.22 g, 90.24 mmol) in DMF (120 mL) and H_2O (30 mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred at 30°C for 16 h, quenched with H_2O, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo, the residue was purified by column chromatography on silica gel (acetate/petroleum ether = 1:20) to yield the product as an off-white solid (1.52 g, 38.9% yield).

4-Bromo-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid

A mixture of 4-bromo-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid (1.52 g, 5.84 mmol) and $KMnO_4$ (5.53 g, 35.04 mmol) in CH_3CN (40 mL) was stirred at reflux for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with H_2O, adjusted pH to 3-4 with 1N HCl, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to yield the product as an off-white solid (1.24 g, 77.4% yield).

methyl 4-bromo-5-methoxy-2-nitrobenzoate

A mixture of 4-bromo-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid (1.24 g, 4.52 mmol) and $SOCl_2$ (5 mL) in CH_3OH (10 mL) was stirred at reflux for 2 h. Then solvent was removed and the residue was dissolved in H_2O, extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to yield the product as an off-white solid (1.3 g, 99% yield).

Methyl 2-amino-4-bromo-5-methoxybenzoate

A mixture of methyl 4-bromo-5-methoxy-2-nitrobenzoate (1.3 g, 4.48 mmol) and Fe (1.25 g, 22.4 mmol) in acetic acid (10 mL) and H_2O (10 mL) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column

chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:4) to yield the desired product (1.1 g, 94% yield) as a yellow solid.

7-Bromo-6-methoxyquinazolin-4(1H)-one

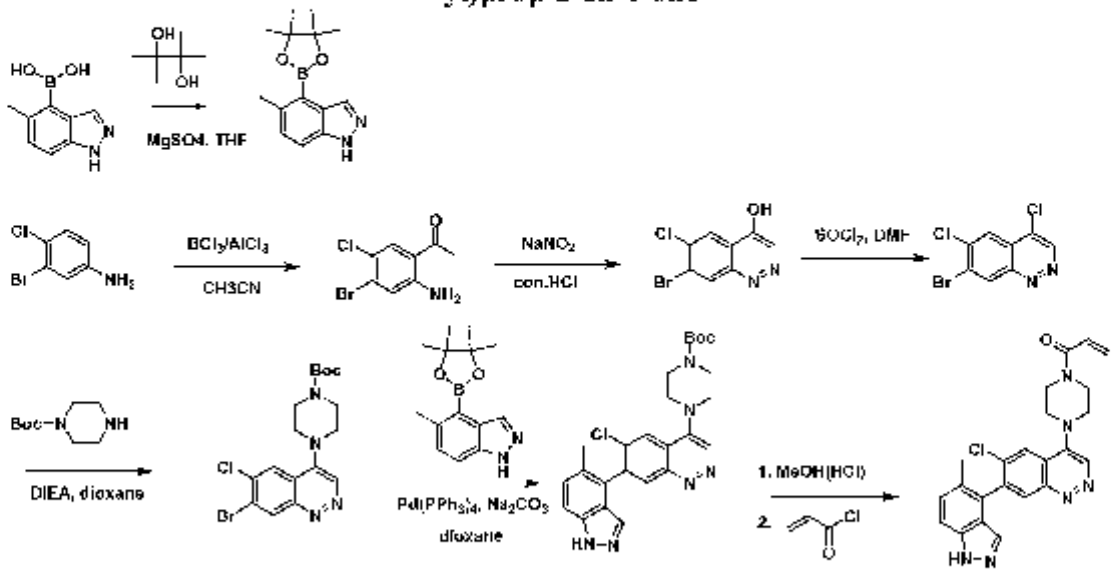
The product was made from methyl 2-amino-4-bromo-5-methoxybenzoate in 6 steps followed the procedure described in **Example 2**. **ESI-MS** *m/z*: 393.8 [M + H] .

1-(4-(7-(2-Fluorophenyl)-6-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

BBr_3 (127 mg, 0.51 mmol) was added into a solution of 1-(4-(7-(2-fluorophenyl)-6-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (20 mg, 0.051 mmol) in dichloromethane (5 mL) at -78 °C and stirred at 40 °C for 1 h. Then it was cooled to -78 °C, quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by Prep-HPLC to yield the desired product (7 mg, 36 % yield) as a yellow solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.44 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* =2.0, 16.4 Hz, 1H) 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 379.3 [M + H] .

EXAMPLE 29

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 29 provides and exemplary preparation according to General Synthetic Method N

5-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazole

To a solution of 5-methyl-1H-indazol-4-yl-4-boronic acid (300 mg, 1.7 mmol) in THF (20 mL), pinacol (249 mg, 2.1 mmol) and $MgSO_4$ (614 mg, 5.1 mmol) were added, and the resulting mixture was stirred at 45 °C for 3 h. The mixture was filtered and rinsed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to afford the desired product (330 mg, 75% yield).

1-(2-Amino-4-bromo-5-chlorophenyl)ethanone

To a stirred solution of BCl_3 (51 mL, 51 mmol) in toluene at 0 °C, 3-bromo-4-chlorobenzenamine (10 g, 48.4 mmol) in CH_3CN (90 mL) was added dropwise over 20 min. To this suspension, $AlCl_3$ (7.1 g, 53.2 mmol) was added in three portions. The mixture was stirred at reflux for 16 h. The mixture was cooled to 0 °C, HCl (4 N, 100 mL) was added and the resulting mixture was stirred at reflux for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 2 N HCl and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated in

vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether / ethyl acetate – 4 : 1) to afford the desired product (1.6 g, 11% yield).

7-Bromo-6-chlorocinnolin-4(1H)-one

To a mixture of concentrated HCl (20 mL) and 1-(2-amino-4-bromo-5-chlorophenyl)ethanone (1.6 g, 6.44 mmol) at 0 °C, sodium nitrite (466 mg, 6.76 mmol) in water (1 mL) was slowly added (over 30 min). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then stirred at 60 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT and poured into water. The solid was collected by filtration to afford the desired product (1.4 g, 84% yield).

7-Bromo-4,6-dichlorocinnoline

Thionyl chloride (10 mL) and DMF (3 drops) was added to 7-bromo-6-chlorocinnolin-4(1H)-one (1.4 g, 5.4 mmol), and the resulting mixture was stirred at reflux for 2 h. The mixture was concentrated in vacuo to afford the crude product (1.5 g) which was used in next step without further purification.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-chlorocinnolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 7-bromo-4,6-dichlorocinnoline (1.5 g, 5.4 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1.51 g, 8.1 mmol), DIEA (2.1 g, 16.2 mmol) and 1,4-dioxane (20 mL) was stirred at reflux for 16 h .The mixture was allowed to cool to RT, poured into ice water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether / ethyl acetate – 1: 1) to afford the desired product (1.8 g, 78% yield). **ESI-MS** *m/z*: 429.05 $[M+H]^+$.

tert-Butyl 4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chlorocinnolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (138 mg, 0.32 mmol) and 5-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazole (250 mg, 0.97 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) and water (2 mL). $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.0325 mmol) and Na_2CO_3 (136 mg, 1.28 mmol) were added. The mixture was stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column

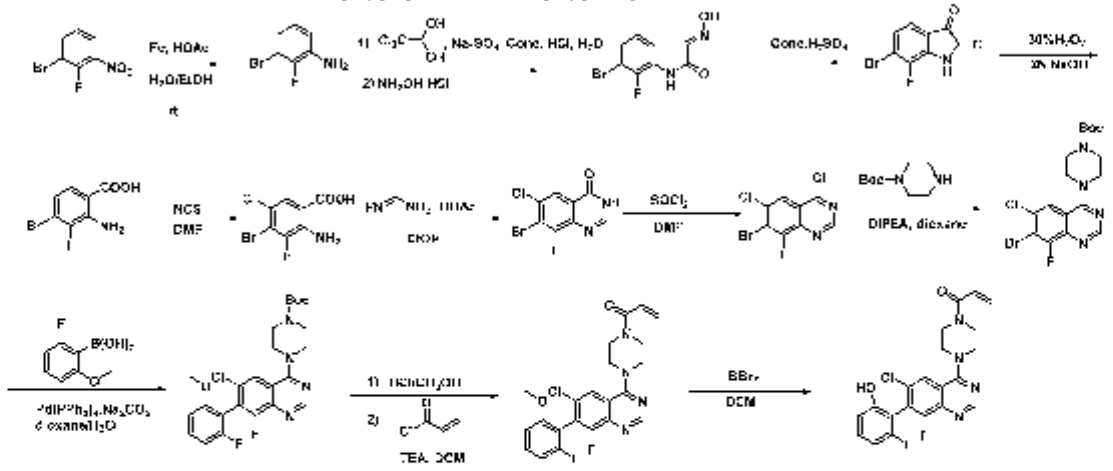
chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 20:1) to afford the desire product (140 mg, 91% yield).

1-(4-(6-Chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The mixture of 4-(6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (140 mg, 0.29 mmol) in HCl/MeOH (20 mL, 2.8 N) was stirred for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (5 mL) and Et_3N (88 mg, 0.87 mmol). This mixture was cooled to 60 °C, acryloyl chloride (26 mg, 0.29 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Prep-HPLC to afford the desired product (12 mg, 10% yield) as a white solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* =10.8, 16.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 433.1 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 30

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 30 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method O

3-Bromo-2-fluorobenzenamine

To a mixture of 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene (13.75 g, 62.76 mmol), HOAc (26.36 g, 439 mmol), EtOH (150 mL) and H_2O (60 mL) at room temperature, iron powder (9.14 g, 163 mmol) was added portion-wise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h and then was neutralized with NaOH (5 N) solution. Then the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether / ethyl acetate = 10 : 1) to afford the desired product (7.77 g, 65% yield) as a brown oil.

N-(3-Bromo-2-fluorophenyl)-2-(hydroxyimino)acetamide

A mixture of 2,2,2-trichloroethane-1,1-diol (8.09 g, 49.33 mmol) and Na_2SO_4 (53 g, 370 mol) was dissolved in water and warmed to 35 °C. 3-Bromo-2-fluorobenzenamine (7.77 g, 41.11 mmol) in water was added, followed by 35% aqueous HCl solution (4.6 mL) and hydroxylamine hydrochloride (9.08 g, 131.6 mmol). The resulting mixture was stirred at 90 °C for 16 h and yellow precipitate was formed. The mixture was cooled to room temperature. The solid was collected by filtration, rinsed with water, and dried in the air to afford the desired product (6.5 g, 61% yield).

6-Bromo-7-fluoroindoline-2,3-dione

To the concentrated sulfuric acid (20 mL), N-(3-bromo-2-fluorophenyl) -2-(hydroxyimino)acetamide (1.82 g, 7.03 mmol) was added at 60 °C. The temperature was raised to 90 °C and maintained for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into ice. The yellow precipitate was collected by filtration and dried to afford the desired product (1.41 g, 82% yield). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 11.75 (*s*, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.7, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

2-Amino-4-bromo-3-fluorobenzoic acid

To a solution of 6-bromo-7-fluoroindoline-2,3-dione (1.41 g, 5.80 mmol) in 2 N NaOH (15 mL), H_2O_2 solution (30%, 3 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After stirring at room temperature for 16 h, the mixture was poured into ice-water, and the solution was acidified with conc. HCl solution. The precipitate was collected by filtration and dried in the air to afford the desired product (1.2 g, 89% yield) as a white solid.

2-Amino-4-bromo-5-chloro-3-fluorobenzoic acid

To a solution of 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoic acid (234 mg, 1.00 mmol) in DMF (10 mL), NCS (134 mg,1 mmol) was added at room temperature and the resulting mixture was stirred at 70 °C for 16 h. The mixture was poured into ice-water. The precipitate was collected by filtration, rinsed with water and dried to afford the desired product (209 mg, 78% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 269.8 [M + H]$^+$.

7-Bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-one

To a solution of 2-amino-4-bromo-5-chloro-3-fluorobenzoic acid (1.07 g, 3.98 mmol) in EtOH (15 mL), formamidine acetate (4.92 g, 47.76 mmol) was added at room temperature and the resulting mixture was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 100 : 1 to 50 :1) to afford the desired product (600 mg, 55% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 278.9 [M + H]$^+$.

7-Bromo-4,6-dichloro-8-fluoroquinazoline

A mixture of 7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-one (600 mg, 2.16 mmol), $SOCl_2$ (30 mL) and DMF (3 drops) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and then concentrated *in vacuo* to afford the crude product (639 mg), which was used directly in the next step.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 7-bromo-4,6-dichloro-8-fluoroquinazoline (639 mg, 2.16 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1.21 g, 6.48 mmol) and DIPEA (1.39 g, 10.8 mmol) were added at room temperature. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 3 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated $NaHCO_3$ solution. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 100 :1) to afford the desired product (950 mg, 98% yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 446.1 [M − H]$^-$.

tert-Butyl4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (45 mg, 0.1 mmol), 2-fluoro-6-methoxyphenylboronic acid (85 mg, 0.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0.05 mmol) and Na_2CO_3 (53 mg, 0.5 mmol) in 1,4-dioxane/H_2O (8 mL/2 mL) was stirred at 85 °C under an argon atmosphere for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 100 :1) to afford the desired product (46 mg, 92 % yield) as a yellow solid. ESI-MS *m/z*: 491.2 $[M + H]^+$.

1-(4-(6-Chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

A mixture of tert-butyl4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (136 mg, 0.277 mmol) and HCl in MeOH (6 mL, 2.8 N) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to yield the crude product (118 mg) as a yellow solid which was used directly in the next step.

Acryloyl chloride (30 mg, 0.33 mmol) was added to the mixture of the above obtained crude 6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-4-(piperazin-1-yl)quinazoline (118 mg, 0.277 mmol) in Et_3N (140 mg, 1.38 mmol) and dichloromethane (15 mL) at0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 80:1) to yield the desired product (61 mg, 49% yield) as a solid.

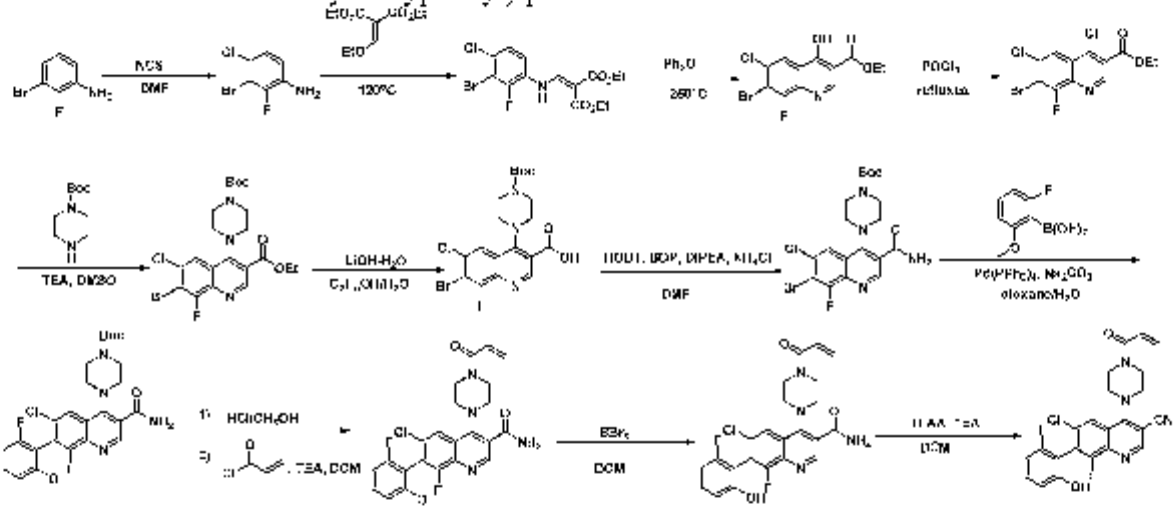
1-(4-(6-Chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a solution of 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (61 mg, 0.137 mmol) in dichloromethane (10 mL) at -78 °C under nitrogen atmosphere, BBr_3 (343 mg,1.37

mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution at -30 °C and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by pre-TLC to afford the desired product (45 mg, 76% yield) as a solid. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 6.16-6.20 (m, 1H), 5.73-5.76 (m, 1H), 3.77-3.93 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 431.1 $[M + H]^+$.

EXAMPLE 31

Synthesis of 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinoline-3-carbonitrile



Example 31 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method P

3-Bromo-4-chloro-2-fluorobenzenamine

To a solution of 3-bromo-2-fluorobenzenamine (1.9 g, 10 mmol) in DMF (10 mL) at room temperature, NCS (1.4 g, 10.5 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column

chromatography on silica gel (petroleum ether / ethyl acetate = 30 : 1) to afford the desired product (1.15 g, 51% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 225.9 [M + H] .

Diethyl 2-((3-bromo-4-chloro-2-fluorophenylamino)methylene)malonate

A mixture of 3-bromo-4-chloro-2-fluorobenzenamine (2.3 g, 10.2 mmol) and diethyl 2 - (ethoxymethylene)malonate (2.42 g, 11.22 mmol) was stirred at 120 °C for 3 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, and then petroleum ether was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The precipitate was collected by filtration and dried to afford the desired product (2.76 g, 68.7% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 395.9 [M + H] .

Ethyl 7-bromo-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate

Diethyl 2-((3-bromo-4-chloro-2-fluorophenylamino)methylene)malonate (2.76 g, 6.99 mmol) was suspended in Ph_2O (20 mL). The mixture was stirred at 250 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and then 100 mL of petroleum ether was added. The white solid was collected by filtration and rinsed with petroleum ether (100 mL) to afford the desired product (1.85 g, 76% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 349.9 $[M + H]^+$.

Ethyl 7-bromo-4,6-dichloro-8-fluoroquinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 7-bromo-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate (1.85 g, 5 .31 mmol) and $POCl_3$ (10 mL) was stirred at reflux for 4 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and concentrated *in vacuo* to afford the crude product (1.41 g).

Ethyl4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 7-bromo-4,6-dichloro-8-fluoroquinoline-3-carboxylate (1.41 g, 3.84 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1.43 g, 7.68 mmol), Et_3N (1.55 g, 15.36 mmol) and DMSO (20 mL) was stirred at 80°C under an argon atmosphere for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and poured into ice-water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum

ether / ethyl acetate = 3 : 1) to afford the desired product (1.96 g, 98% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 518.1 [M + H] .

4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinoline-3-carboxylic acid

To a solution of ethyl4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinoline-3-carboxylate (517 mg, 1 mmol) in EtOH/H_2O (16 mL/8 mL), LiOH.H_2O (126 mg, 3 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 h and poured into ice-water. The mixture was acidified with 1N HCl solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (489 mg, 100% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 489.1 $[M + H]^+$.

tert-Butyl4-(7-bromo-3-carbamoyl-6-chloro-8-fluoroquinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinoline-3-carboxylic acid (290 mg, 0.59 mmol), HOBt (121 mg, 0.89 mmol), NH_4Cl (63 mg, 1.18 mmol), DIPEA (306 mg, 2.37 mmol) in DMF (16 ml) at room temperature, BOP (393 mg, 0.89 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 15:1) to afford the desired product (160 mg, 55% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 533.2 $[M + H]^+$.

tert-Butyl-4-(3-carbamoyl-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl-4-(7-bromo-3-carbamoyl-6-chloro-8-fluoroquinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (100 mg, 0.21 mmol), 2-fluoro-6-methoxyphenylboronic acid (174 mg, 1.025 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) and Na_2CO_3 (109 mg, 1.02 mmol) in 1,4-dioxane/H_2O (12 mL/3 mL) was stirred at 100 °C under an argon atmosphere for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by pre-TLC to afford the desired product (71 mg, 65% yield) as a white solid.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinoline-3-carboxamide

A mixture of tert-butyl 4-(3-carbamoyl-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (71 mg, 0.13 mmol) and HCl in MeOH (8 mL, 2.8 N) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the crude 6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-4-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide hydrochloride.

The above obtained crude compound was dissolved in Et_3N (40 mg, 0.40 mmol) and dichloromethane (15 mL) and cooled to 0°C, acryloyl chloride (14 mg, 0.16 mmol) was added to the mixture. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by pre-TLC to afford the desired product (62 mg, 95% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 487.2 [M + H] .

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinoline-3-carboxamide

To a solution of 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)quinoline-3-carboxamide (62 mg, 0.13 mmol) in dichloromethane (10 mL) at -78 °C under nitrogen atmosphere, BBr_3 (317 mg, 1.27 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ at -30 °C, and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a yellow solid (60 mg, 100% yield).

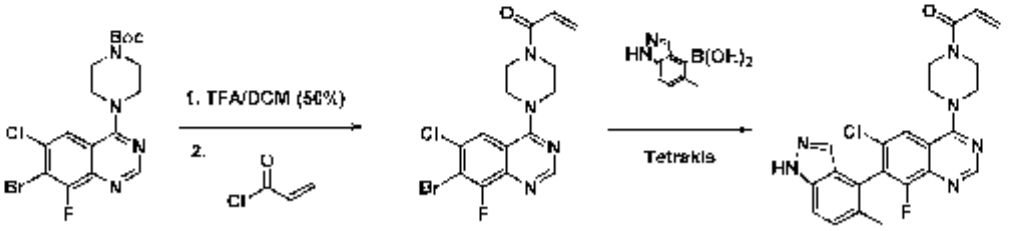
4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinoline-3-carboxamide, TEA (64 mg, 0.635 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0 °C. TFAA (80 mg, 0.38 mmol) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then poured into saturated $NaHCO_3$ solution. The mixture

was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by pre-TLC to afford the desired product (15 mg, 26% yield) as a white solid. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.4, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.81-6.94 (m, 3H), 6.17-6.22 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 4H), 3.73 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 455.2 [M − H] .

EXAMPLE 32

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 32 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method Q

1-(4-(7-Bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (300 mg, 0.67 mmol) was dissolved in TFA and DCM (50% TFA, 5 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM and washed with sat. NaHCO$_3$ solution. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM at 0 °C, iPr_2NEt (262 mg, 2 mmol) was added, followed by acryloyl chloride (122 mg, 1.35 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified via Isolera One (MeOH/DCM = 0 3%) to afford the desired product (250 mg, 93% yield).

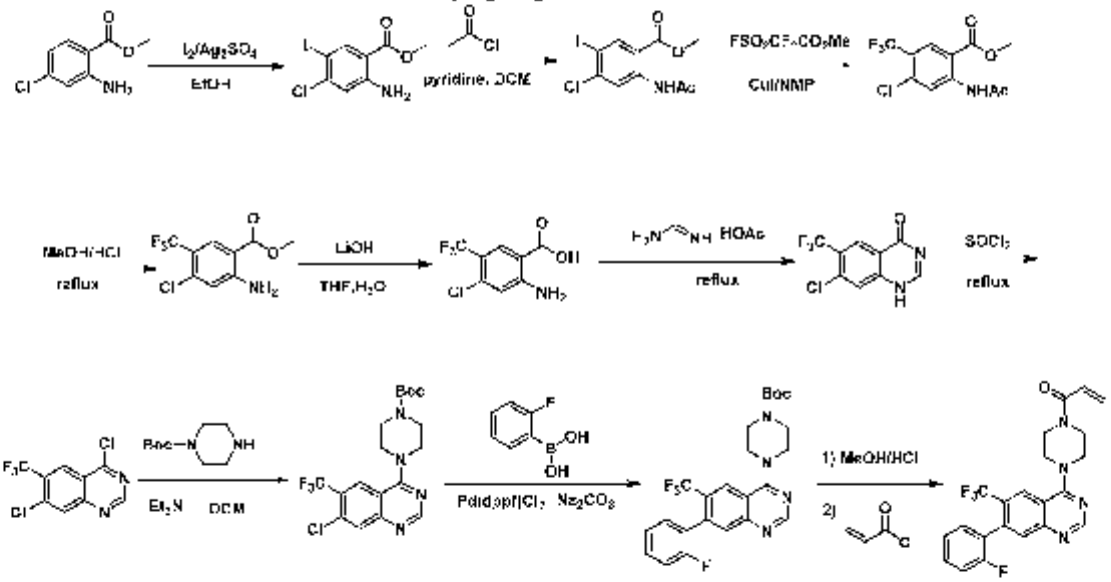
1-(4-(6-Chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

A mixture of 1-(4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (30 mg, 0.075 mmol), (5-methyl-1H-indazol-4-yl)boronic acid

(20 mg, 0.113 mmol) and Tetrakis (43 mg, 0.038 mmol) in co-solvent of 1,4-dioxane (3 mL) and 1 M Na_2CO_3 (0.5 mL) was heated in microwave reactor at 120 °C for 15 min. The mixture was partitioned between DCM and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via Isolear One (MeOH/DCM = 0 - 10%) followed by prep-TLC (MeOH/DCM = 10%) to afford the desired product (9 mg, 26.6% yield). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 10.5, 17 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 1.5, 17 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.5, 10.5 Hz, 1H), 3.78-4.02 (m, 8H), 2.25 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 451.1 $[M-H]^+$.

EXAMPLE 33

Synthesis of 1-(4-(7-(2-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 33 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method R

Methyl 2-amino-4-chloro-5-iodobenzoate

To a mixture of I_2 (6.8 g, 27.0 mmol) and Ag_2SO_4 (8.4 g, 27.0 mmol) in EtOH (250 mL), methyl 2-amino-4-chlorobenzoate (5.0 g, 27.0 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 45 min. The solid was filtered off and washed with dichloromethane, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue

was extracted with dichloromethane and washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (6.4 g, 76% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 311.9 [M + H]$^+$.

Methyl 2-acetamido-4-chloro-5-iodobenzoate

A mixture of methyl 2-amino-4-chloro-5-iodobenzoate (8.4 g, 0.027 mol), pyridine (6.4 g, 0.081 mol) in dichloromethane (250 mL) at 0 °C, acetyl chloride (2.5 g, 0.032 mol) was added. The mixture was stirred at RT for 16 h. The reaction mixture was washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (7.6 g, 80% yield). **ESI-MS** *m/z*:353.9 [M + H]$^+$.

Methyl 2-amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)benzoate

To a stirred solution of methyl 2-acetamido-4-chloro-5-iodobenzoate (2.5 g, 7.08 mmol) and methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (2.72 g, 14.2 mmol) in NMP (30 mL) at RT, CuI (0.4 g, 2.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 16 h. The mixture was quenched with water and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (1.8 g, 90% yield) as a light yellow oil. **ESI-MS** *m/z*: 296.4 [M+H]$^+$.

Methyl 2-amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)benzoate

A mixture of methyl 2-amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)benzoate (800 mg, 2.71 mmol) in HCl/MeOH (2.85 mol/L, 10 mL) was stirred at 80 °C for 1.5 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford the desired product which was used in the next step without further purification.

2-Amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

To a mixture of methyl 2-amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)benzoate (600 mg, 2.55 mmol) in THF (10 mL) and water (2.5 mL) at RT, $LiOH.H_2O$ (408 mg, 10.21 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 3 h. The mixture was diluted with H_2O, acidified with HCl to adjust pH to 4 and then extracted

with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (500 mg, 82 % yield) as a solid.

7-Chloro-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-ol

A mixture of 2-amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)benzoic acid (500 mg, 2.09 mmol) and formamidine acetate (430 mg, 4.18 mmol) in 2-ethoxyethanol (15 mL) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the desired product (500 mg, 96% yield) which was used in the next step without further purifications. **ESI-MS** *m/z*: 249.3 [M+H] .

4,7-Dichloro-6-(trifluoromethyl)quinazoline

To a suspension of 7-chloro-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-ol (500 mg, 0.016 mol) in $SOCl_2$ (20 mL), DMF (one drop) was added and the resulting mixture was stirred at reflux for 3 h. The mixture was concentrated in vacuo to afford the crude product which was used in the next step without further purification

tert-Butyl 4-(7-chloro-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate.

To a solution of 4,7-dichloro-6-(trifluoromethyl)quinazoline (500 mg, 1.88 mmol) and Et_3N (3.33 g, 33 mmol) in dichloromethane (20 mL) at RT, tert-butyl piperazine-1-carboxylate (3.07 g, 16.5 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was washed with saturated NH_4Cl solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50% ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (650 mg, 83 % yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 417.0 $[M+H]^+$.

tert-Butyl 4-(6-(trifluoromethyl)-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

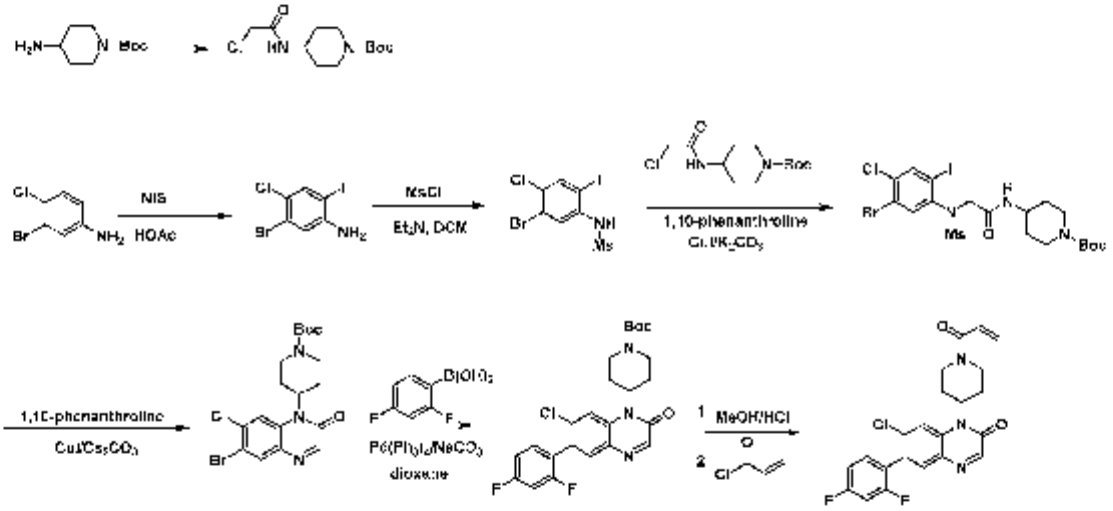
The mixture of 4-(7-chloro-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (200 mg, 0.48 mmol), 2-fluorophenylboronic acid (132.6 mg, 0.96 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (35 mg, 0.048 mmol), Na_2CO_3 (254 mg, 2.4 mmol) in dioxane (20 mL) and water (2 mL) was stirred at 100 °C under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (100 mg, 44% yield) as a white solid.

1-(4-(6-(Trifluoromethyl)-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(6-(trifluoromethyl)-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate according to the procedure described in steps 5 and 6 in **Example 1**. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* =2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.05-3.77 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 431.2 **[M+H]$^+$**.

EXAMPLE 34

Synthesis of 1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-7-chloro-6-(2,4-difluorophenyl)quinoxalin-2(1H)-one



Example 34 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method S

tert-Butyl 4-(2-chloroacetamido)piperidine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate (5 g, 25 mmol), Et_3N (4.5 mL, 32.3 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0 °C, 2-chloroacetyl chloride (3.4 g, 30 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirring was continued until conversion was completed. The reaction mixture was washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was

purified by flash column chromatography on silica gel (20-50% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (4 g, 57.8% yield).

5-Bromo-4-chloro-2-iodobenzenamine

A mixture of 3-bromo-4-chlorobenzenamine (15 g, 72.6 mmol) in HOAc (100 mL), NIS (19.6 g, 87.1 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 6 h. The mixture was quenched with water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5% petroleum ether/ethyl acetate) to afford the desired product (5.2 g, 21.6% yield).

N-(5-Bromo-4-chloro-2-iodophenyl)methanesulfonamide

A mixture of 5-bromo-4-chloro-2-iodobenzenamine (5.2 g, 15.6 mmol), Et_3N (4.7 g, 46.8 mmol) in dichloromethane (60 mL) at 0 °C, methanesulfonyl chloride (2.2 g, 18.8 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at RT for 10 h. The mixture was quenched with water, and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10% petroleum ether/ethyl acetate) to afford the desired product (5 g, 78.1% yield).

tert-Butyl 4-(2-(N-(5-bromo-4-chloro-2-iodophenyl)methylsulfonamido)acetamido)piperidine-1-carboxylate

A mixture of 5-bromo-4-chloro-2-iodo-N-methanesulfonybenzenamine (1.6 g, 3.9 mmol), tert-butyl 4-(2-chloroacetamido)piperidine-1-carboxylate (1.08 g, 3.9 mmol), CuI (74 mg, 0.39 mmol), 1,10-phenanthroline (141 mg, 0.78 mmol), K_2CO_3 (1.1 g, 7.58 mmol) in dioxane (20 mL) was stirred at reflux under argon for 12 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30% petroleum ether/ethyl acetate) to afford the desired product (1.5 g, 59% yield).

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-chloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)piperidine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(2-(N-(5-bromo-4-chloro-2-iodophenyl)methylsulfonamido)acetamido)piperidine-1-carboxylate (1.5 g, 2.31mmol),

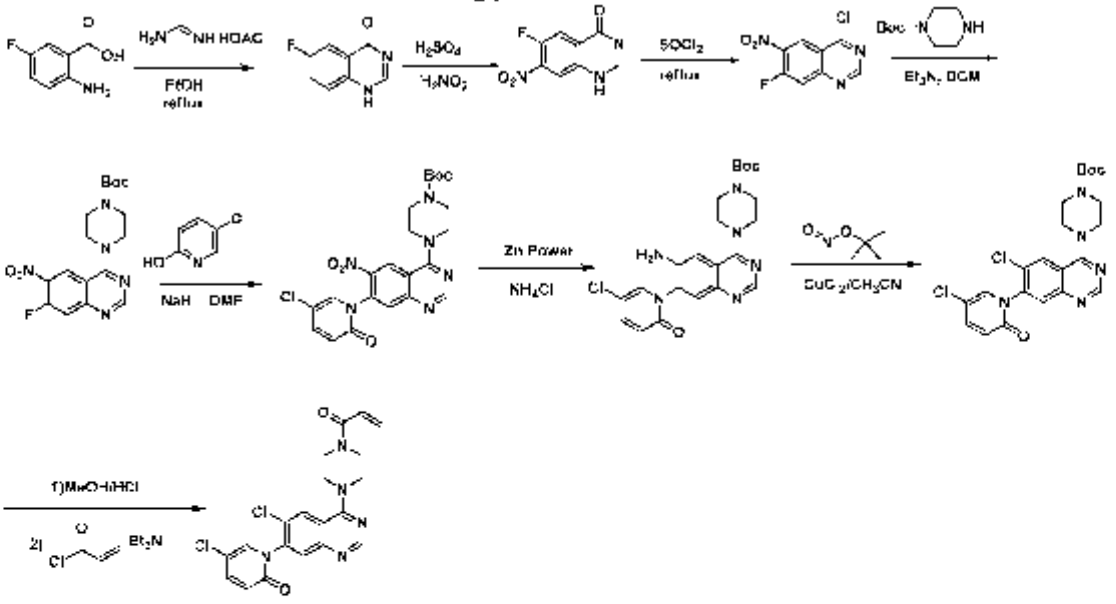
CuI (44 mg, 0.231 mmol), 1,10-phenanthroline (83 mg, 0.462 mmol), Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.78 mmol) in dioxane (10 mL) was stirred at reflux under argon for 12 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30% petroleum ether/ethyl acetate) to afford the desired product (55 mg, 5.4% yield).

1-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-7-chloro-6-(2,4-difluorophenyl)quinoxalin-2(1H)-one

The title compound was prepared from tert-butyl4-(6-bromo-7-chloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)piperidine-1-carboxylate in three steps following the procedure described in **Example 2**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 2, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 1H) **ESI-MS** *m/z*: 430.3 $[M+1]^+$.

EXAMPLE 35

Synthesis of 1-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-chloropyridin-2(1H)-one



Example 35 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method T

6-Fluoroquinazolin-4(1H)-one

A mixture of 2-amino-5-fluorobenzoic acid (8.0 g, 51.6 mmol) and formamidine acetate (10.6 g, 103 mmol) in EtOH (150 mL) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to afford the desired product (7.8 g, 92% yield) which was used in the next step without further purification.

6-Fluoro-7-nitroquinazolin-4(1H)-one

6-Fluoroquinazolin-4(1H)-one (4.3 g, 26.2 mmol) was added to a mixture of concentrated H_2SO_4 (10 mL) and fuming HNO_3 (5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at RT for 1 h and then stirred at 110 °C for 2 h. The mixture was cooled to RT and poured into ice-water. The precipitate was collected by filtration and dried to afford the desired product (2.3 g, 42.6% yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 210.3 [M+H] .

4-Chloro-7-fluoro-6-nitroquinazoline

A suspension of 6-fluoro-7-nitroquinazolin-4(1H)-one (2.3 g, 0.011 mol) in $SOCl_2$ (10 mL) was stirred at reflux for 3 h. The mixture was allowed to cool to RT, and concentrated in vacuo to afford the crude product (2.5 g) which was used in the next step without further purification.

tert-Butyl 4-(7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 4-chloro-7-fluoro-6-nitroquinazoline (2.5 g, 11.0 mmol) in dichloromethane (50 mL) and Et_3N (3.33 g, 33 mmol) at RT, tert-butyl piperazine-1-carboxylate (3.07 g, 16.5 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was washed with saturated NH_4Cl solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (1.8 g, 44 % yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 378.0 $[M+H]^+$.

tert-Butyl 4-(7-(5-chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 5-chloropyridin-2-ol (213 mg, 1.39 mmol) in DMF (5 mL) at RT, NaH (55.6 mg, 1.39 mmol) was added and the resulting mixture was stirred

for 30 min. To this mixture, tert-butyl 4-(7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (350 mg, 0.928 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 50 °C for 1.5 h. The mixture was allowed to cool to RT and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (400 mg, 88 % yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 487.2 $[M-H]^+$.

tert-Butyl 4-(6-amino-7-(5-chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 4-(7-(5-chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (400 mg, 0.818 mmol), ammonium chloride (520 mg, 9.82 mmol), Zn powder (265.8 mg, 4.09 mmol) in EtOH (20 mL) and water (4 mL) was stirred at 70 °C for 2 h. The mixture was concentrated in vacuo and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (300 mg, 80.4% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 457.2 [M+H] .

tert-Butyl 4-(6-chloro-7-(5-chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-Butyl nitrite (135.5 mg, 1.32 mmol) and cupric chloride (280 mg, 1.65 mmol) in CH_3CN (10 mL), tert-butyl 4-(6-amino-7-(5-chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (300 mg, 0.658 mmol) in CH_3CN (5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 2 h. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 % ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired product (110 mg, 38 % yield).

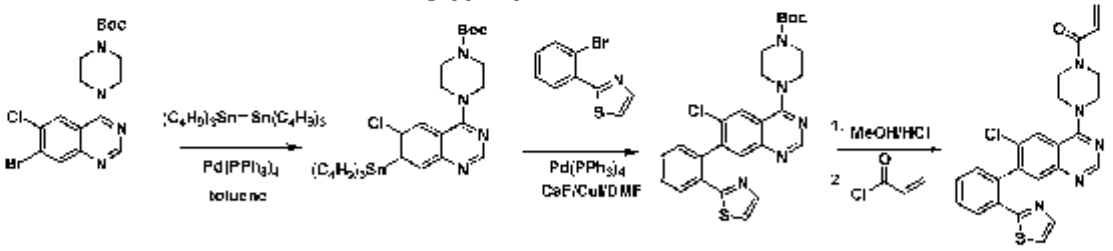
1-(4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-chloropyridin-2(1H)-one

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(6-chloro-7-(5-chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate according to

the procedure described in steps 5 and 6 in **Example 1**. **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.0, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.6, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 430.4 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 36

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 36 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method U

tert-Butyl4-(7-(tributylstannyl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (1.5 g, 3.51 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutyldistannane (2.6 g, 4.56 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (203 mg, 0.18 mmol) in toluene (40 mL) was stirred at reflux under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (40% petroleum ether/ethyl acetate) to afford the desired product (542 mg, 24% yield).

tert-Butyl 4-(6-chloro-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl4-(7-(tributylstannyl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (150 mg, 0.24 mmol), 2-(2-bromophenyl)thiazole (68 mg, 0.28 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.024 mmol), CsF (73 mg, 0.48 mmol) and CuI (9 mg, 0.048 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at 80 °C under argon for 16 h. Then reaction mixture was allowed to cool to room temperature, quenched with water, extracted with

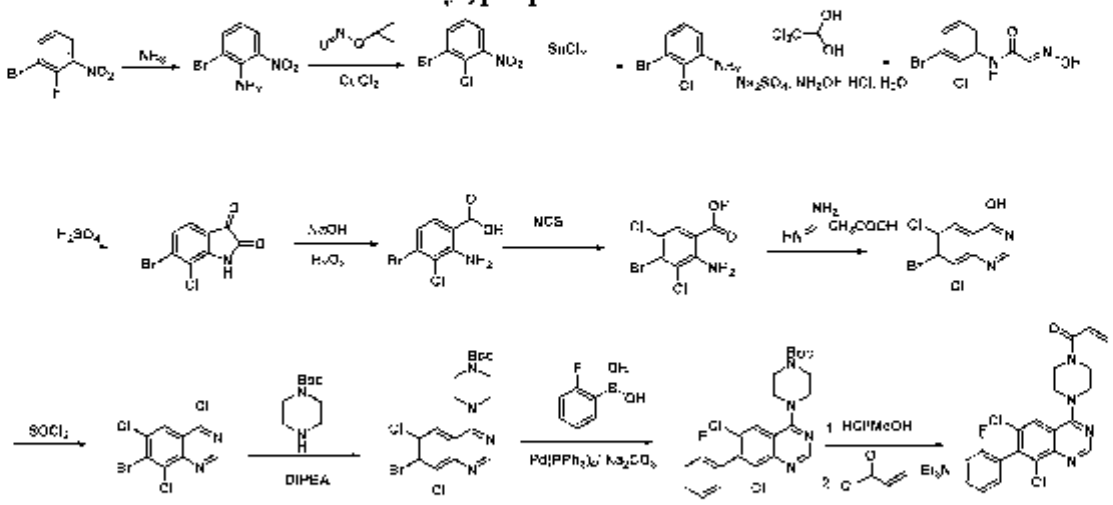
ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol – 25:1) to afford the desired product (38 mg, 31.1% yield).

1-(4-(6-Chloro-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

A mixture of 4-(6-chloro-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (38 mg, 0.075 mmol) in HCl/MeOH (2.86 M, 5 mL) was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the crude product. The crude product was dissolved in dichloromethane (5 mL) at RT, acryloyl chloride (8 mg, 0.090 mmol) and Et_3N (23 mg, 0.225 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was washed brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol – 20:1) to afford the desired product (8 mg, 23% yield, 2 steps). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, *J* – 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, *J* – 3.2 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* – 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* – 2.0,10.0 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 462.3 $[M+1]^+$.

EXAMPLE 37

Synthesis of 1-(4-(6,8-dichloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 37 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method V

2-Bromo-6-nitroaniline

A mixture of 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene (6.0 g, 27.27 mmol) and NH_3 in CH_3OH (7 M, 20 mL) was stirred in a sealed tube at 100 °C for 16 h. The solvent was removed and the residue was dissolved in H_2O, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:100) to afford the product as a yellow solid (5.4 g, 91.3% yield).

1-Bromo-2-chloro-3-nitrobenzene

A mixture of 2-bromo-6-nitroaniline (3.0 g, 13.84 mmol), tert-butyl nitrite (2.85 g 27.68 mmol) and $CuCl_2$ (3.7 g, 27.68 mmol) in CH_3CN (60 mL) was stirred at 60 °C under argon for 1 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with H_2O, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:100) to yield the product as an off-white solid (2.7 g, 82.7% yield).

3-Bromo-2-chloroaniline

A mixture of 1-bromo-2-chloro-3-nitrobenzene (2.7 g, 11.44 mmol) and $SnCl_2$ (12.97 g, 57.20 mmol) in CH_3CH_2OH (60 mL) was stirred at reflux for 3 h. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with H_2O, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:50) to yield the product as an off-white solid (1.3 g, 55.2% yield).

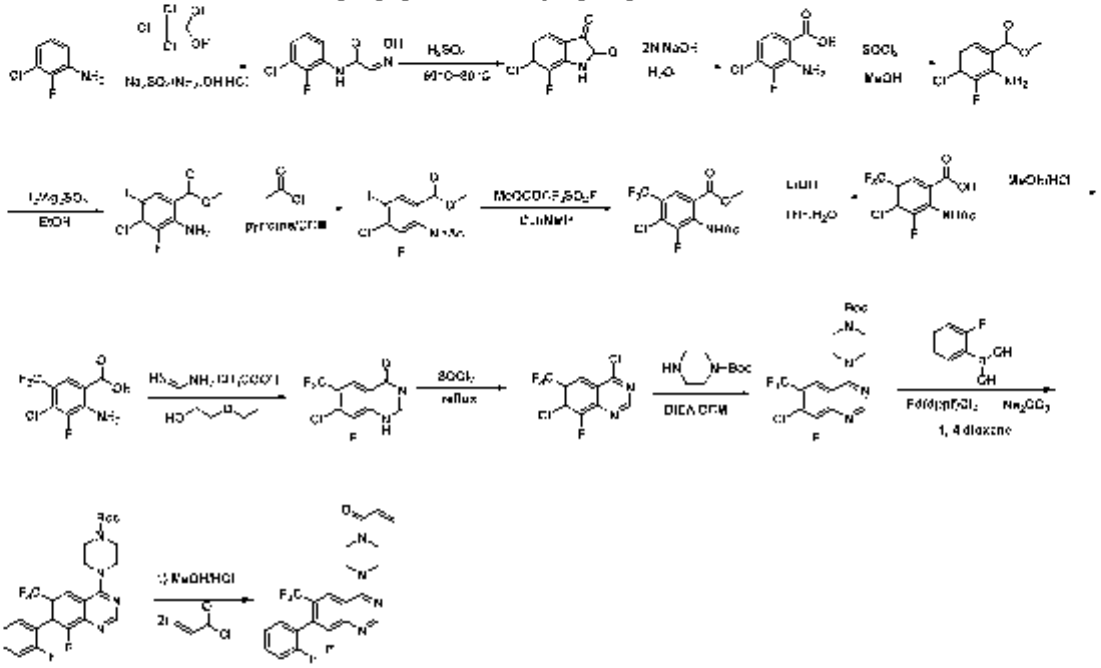
1-(4-(6,8-Dichloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from 3-bromo-2-chloroaniline according to the procedure described in **Example 30**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*)

δ: 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, J = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, J = 2.4, 10.4, 1H), 3.93-3.76 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 430.1 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 38

Synthesis of 1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 38 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method W

2-Amino-4-chloro-3-fluorobenzoic acid

The title compound was prepared from 3-chloro-2-fluorobenzenamine according to the procedure described in **Example 30**.

Methyl 2-amino-4-chloro-3-fluorobenzoate

To a solution of 2-amino-4-chloro-3-fluorobenzoic acid (7.0 g, 35.0 mmol) in MeOH (100 mL) at 0 °C, thionyl chloride (8.37 g, 70 mmol) was added dropwise. The mixture was warmed stirred at RT for 30 min, and then stirred at reflux for 16 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with dichloromethane and washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on

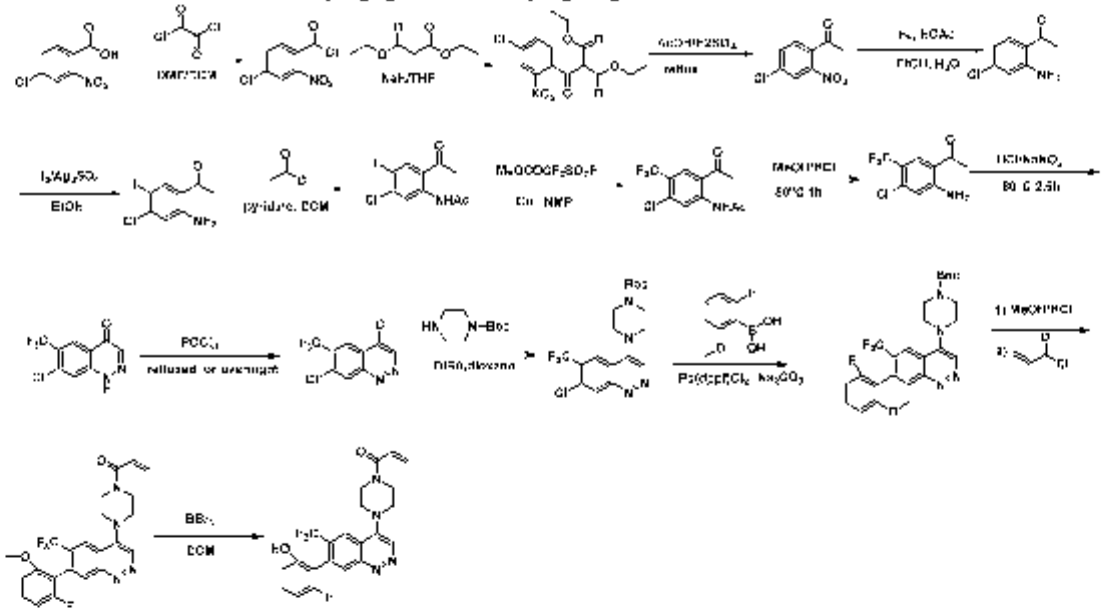
silica gel (10% ethyl acetate / petroleum ether) to afford the desired product (4.0 g, 56% yield) as a white solid.

1-(4-(8-Fluoro-6-(trifluoromethyl)-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from methyl 2-amino-4-chloro-3-fluorobenzoate according to the procedure described in **Example 32**. **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, *J* = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21-6.16 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.775.73 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.85-3.72 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 449.2 [M+H]$^+$.

EXAMPLE 39

Synthesis of 1-(4-(7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 39 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method X

1-(4-Chloro-2-nitrophenyl)ethanone

To a stirred solution of 4-chloro-2-nitrobenzoic acid (15.0 g, 75 mmol) in THF (250 mL) at 0 °C, oxalyl chloride (13 mL, 150 mmol) was added followed by DMF (2 drops). The mixture was stirred at 0 °C for 10 min and then stirred at reflux 2

h. The mixture was concentrated in vacuo to dryness to afford 4-chloro-2-nitrobenzoyl chloride.

To a solution of diethyl malonate (12.0 g, 75 mmol) in THF (250 mL), NaH (3.6 g, 90 mmol) was added in portions and the resulting mixture was stirred at RT for 20 min. A solution of 4-chloro-2-nitrobenzoyl chloride in THF (100 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C. The resulting mixture was stirred at RT for 30 min and then stirred at 80 °C for 2 h. The mixture was quenched with water and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOH (25 mL) and 20% H_2SO_4 (25 mL) and the resulting mixture was stirred at 80°C for 6 h. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with brine, water and $NaHCO_3$ solution. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (5.0 g, 33% yield) as a light yellow solid.

1-(2-Amino-4-chlorophenyl)ethanone

A mixture of methyl 1-(4-chloro-2-nitrophenyl)ethanone (5.0 g, 25 mmol) and Fe (5.6 g, 100 mmol) in CH_3COOH (50 mL) and H_2O (50 mL) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether= 1:4) to afford the desired product (3.8 g, 89% yield) as a yellow solid.

1-(2-Amino-4-chloro-5-iodophenyl)ethanone

To a mixture of I_2 (4.5 g, 17.7 mmol) and Ag_2SO_4 (5.5 g, 17.7 mmol) in EtOH (100 mL), 1-(2-amino-4-chlorophenyl)ethanone (3.0 g, 17.7 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 45 min. The solid was filtered off and washed with dichloromethane, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (2.0 g, 38% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 295.3 $[M + H]^+$.

N-(2-Acetyl-5-chloro-4-iodophenyl)acetamide

To a stirred solution of methyl 2-amino-4-chloro-3-fluoro-5-iodobenzoate (2.0 g, 6.8 mmol) and pyridine (1.6 g, 20.3 mmol) in DCM (50 mL) at 0 °C, acetyl chloride (634 mg, 8.14 mmol) was added. The mixture was stirred at RT for 16 h. The reaction mixture was washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (1.4 g, 61% yield). **ESI-MS** *m/z*: 338.4 $[M + H]^+$.

N-(2-Acetyl-5-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)acetamide

To a stirred solution of N-(2-acetyl-5-chloro-4-iodophenyl)acetamide (1.4 g, 4.2 mmol) and methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (1.6 g, 8.3 mmol) in NMP (20 mL) at RT, CuI (235 mg, 1.24 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 90 °C for 16 h. The mixture was quenched with water and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (1.0 g, 87% yield) as oil. **ESI-MS** *m/z*: 280.1 [M+H] .

1-(2-Amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone

The mixture of 2-acetamido-4-chloro-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoic acid (1.0 g, 3.58 mmol) in HCl/MeOH (2.85 M, 10 mL) was stirred at 60 °C for 1.5 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford the desired product (900 mg) which was used in the next step without further purification.

7-Chloro-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4(1H)-one

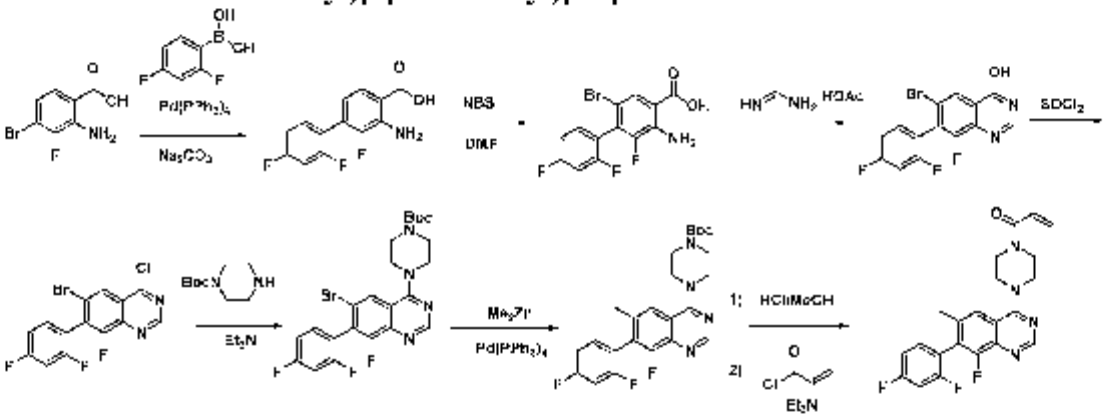
Concentrated HCl (10 mL) was added to 1-(2-amino-4-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone (900 mg, 3.58 mmol). After the mixture was cooled to 0 °C, a solution of sodium nitrite (259 mg, 3.76 mmol) in water (2 mL) was added over 30 min. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then stirred at 60 °C for 2 h. The mixture was cooled and poured into water. The solid was collected by filtration afford the desired the crude product (680 mg, 77% yield).

1-(4-(7-(2-Fluoro-6-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from 7-chloro-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4(1H)-one according to the procedure described in **Example 29**. ^{1}**HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.06 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.69-6.62 (dd, *J* = 14.0, 12.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* =2.6, 14.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.05-3.96 (m,4H), 3.54-3.52 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*:447.2 [M−H] .

EXAMPLE 40

Synthesis of 1-(4-(7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoro-6-methylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 40 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AJ

3-Amino-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid

A mixture of 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoic acid (400 mg, 1.71 mmol), (2,4-difluorophenyl)boronic acid (405 mg, 1.5 mmol), $Pd(PPh_3)_2$ (197 mg, 0.171 mmol) and Na_2CO_3 (725 mg, 6.84 mmol) in 1,4-dioxane/H_2O (10 mL/2 mL) was stirred at 100 °C under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 20:1) to yield the desired product (374 mg, 81.9% yield) as an off-white solid. **ESI-MS** *m/z*: 268.1 [M H] .

3-Amino-6-bromo-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid

A mixture of 3-amino-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid (374 mg, 1.4 mmol) and NBS (249 mg, 1.4 mmol) in DMF (4 mL) was stirred at RT for 2 h. The reaction mixture was quenched with H_2O, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Petroleum ether / ethyl acetate = 2:1) to yield the desired product (330 mg, 67.9% yield) as a gray solid. **ESI-MS** *m/z*: 345.9 [M + H] .

6-Bromo-7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoroquinazolin-4-ol

A mixture of 3-amino-6-bromo-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid (330 mg , 0.95 mmol) and formimidamide acetate (790 mg, 7.6 mmol) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT, and quenched with water. The solid precipitate was collected by filtration and rinsed with a mixture of petroleum ether-ethyl acetate-MeOH (100:10:5) and dried in vacuo to yield the crude product (320 mg, 94.8% yield) as a brown solid. **ESI-MS** *m/z*: 354.9 [M + H] .

6-Bromo-4-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoroquinazoline

A mixture of 6-bromo-7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoroquinazolin-4-ol (320 mg, 0.901 mmol), $SOCl_2$ (3 mL) and DMF (cat.) was stirred at reflux for 1 h. The mixture was allowed to cool to RT and then concentrated in vacuo to yield the desired product as a brown solid which was used directly in next step without further purification

tert-Butyl-4-(6-bromo-7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

The above obtained crude 6-bromo-4-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoroquinazoline was added to the mixture of tert-butyl piperazine-1-carboxylate (344 mg, 1.80 mmol) and DIPEA (585 mg, 4.50 mmol) in dioxane (10 mL). The resulting mixture was stirred at reflux for 16 h and then was quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on

silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 2: 1) to yield the desired product (410 mg, 87% yield, 2 steps) as an off-white solid. **ESI-MS** *m/z*: 523.1 [M + H] .

tert-Butyl-4-(7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoro-6-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

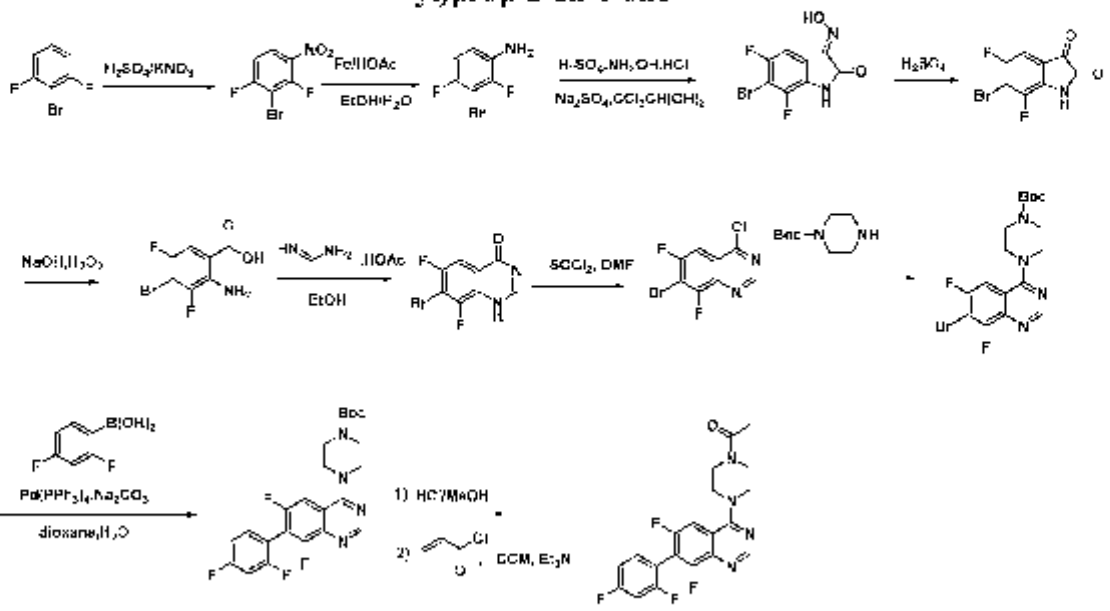
To a solution of tert-butyl-4-(6-bromo-7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (200 mg, 0.382 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0.0382 mmol) in THF (4 mL) at RT under nitrogen atmosphere, dimethylzinc (1.147 mL, 1.147 mmol, 1.0 M in THF) was added. The resulting mixture was stirred at RT for 30 min and then stirred at 50 °C overnight. The mixture was allowed to cool to RT, quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Prep-HPLC to yield the desired product (90 mg, 51.3% yield) as an off-white solid. **ESI-MS** *m/z*: 459.2 [M H] .

1-(4-(7-(2,4-Difluorophenyl)-8-fluoro-6-methylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-butyl-4-(7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoro-6-methylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in two steps according to the procedure described in **Example 2**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.67 (s,1H), 7.83 (s,1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.0, 10.4, 1H), 3.87-3.77 (m, 8H), 2.26 (s,3H). **ESI-MS** *m/z*: 413.2 $[M - H]^+$.

EXAMPLE 41

Synthesis of 1-(4-(7-(2,4-difluorophenyl)-6,8-difluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 41 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method Y

2-Bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenzene

KNO_3 (5.20 g, 51.80 mmol) was added into a solution of 2-bromo-1,3-difluorobenzene (5.0 g, 26.0 mmol) in H_2SO_4 (30 mL) at) 0 °C and stirred at 25 °C for 18 h. The mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to yield the product as a yellow solid (5.0 g, 81% yield).

3-Bromo-2,4-difluoroaniline

To a mixture of 2-bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenzene (5 g, 21.01 mmol), AcOH (5.70 g, 94.53 mmol), EtOH (100 mL) and H_2O (60 mL) at RT, iron powder (5.30 g, 94.53 mmol) was added in portions and the resulting mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was neutralized with NaOH (5 N) solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum) to afford the desired product (1.60 g, 37% yield) as a brown oil.

N-(3-Bromo-2,4-difluorophenyl)-2-(hydroxyimino)acetamide

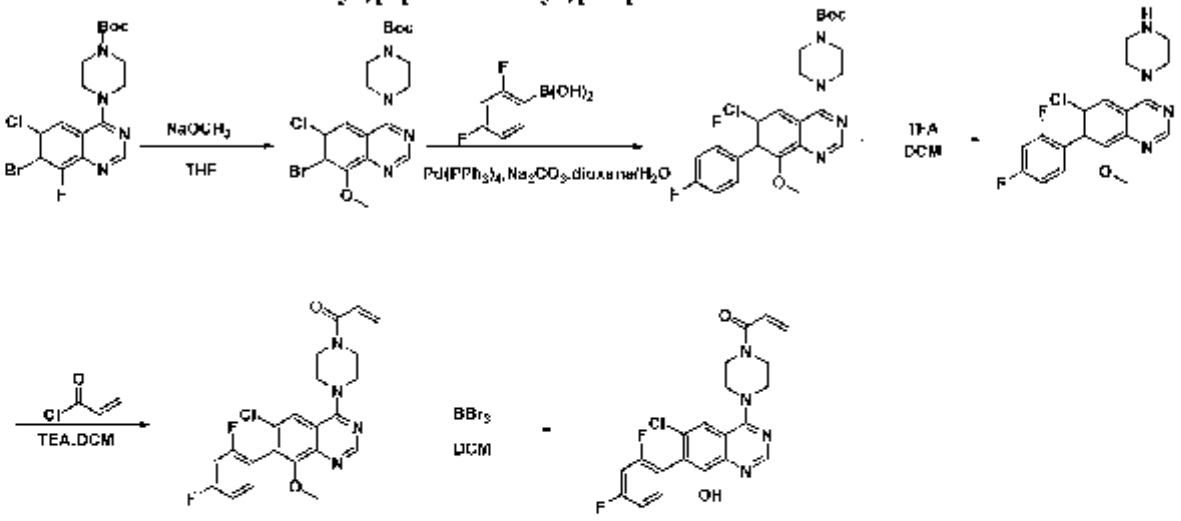
To a mixture of 3-bromo-2,4-difluoroaniline (1.60 g, 7.69 mmol), Na_2SO_4 (9.8 g, 68.77 mmol), 2,2,2-trichloroethane-1,1-diol (1 g, 5.82 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (1.1 g, 15.87 mmol), the concentrated sulfuric acid (4 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 130 °C for 2 h and yellow precipitate was formed. The mixture was cooled to RT. The solid was collected by filtration, rinsed with water, and dried in the air to afford the desired product (1.3 g, 61% yield).

1-(4-(6,8-Difluoro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from N-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)-2-(hydroxyimino)acetamide according to the procedure described in **Example 30**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.3, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.4, 10.4 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 8 H). **ESI-MS** m/z: 417.2 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 42

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 42 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method Z

tert-Butyl4-(7-bromo-6-chloro-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (45 mg, 0.10 mmol) in THF (8 mL) at RT, CH_3ONa (17 mg, 0.15 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 16 h. The mixture was poured into ice-water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Prep-TLC to afford the desired product as a white solid (32 mg, 70% yield). **ESI-MS** *m/z*: 459.1 [M + H] .

tert-Butyl4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl4-(7-bromo-6-chloro-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (65 mg, 0.14 mmol), 2,4-difluorophenylboronic acid (25 mg, 0.15 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol) and Na_2CO_3 (45 mg, 0.42 mmol) in 1,4-dioxane/H_2O (8 mL/2 mL) was stirred at 100 °C under argon for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1% methanol/dichloromethane) to afford the desired product (17 mg, 25% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 491.2 [M − H] .

6-Chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-methoxy-4-(piperazin-1-yl)quinazoline

To a solution of tert-butyl4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (22 mg, 0.044 mmol) in dichloromethane (5 mL) at RT, TFA (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The resultant was quenched with $NaHCO_3$ solution, and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a white solid (17 mg, 100% yield).

1-(4-(6-Chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a solution of the above obtained crude 6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-methoxy-4-(piperazin-1-yl)quinazoline (17 mg, 0.0448 mmol) in dichloromethane (10 mL) and Et_3N (14 mg, 0.134 mmol) at 0 °C, acryloyl chloride (5

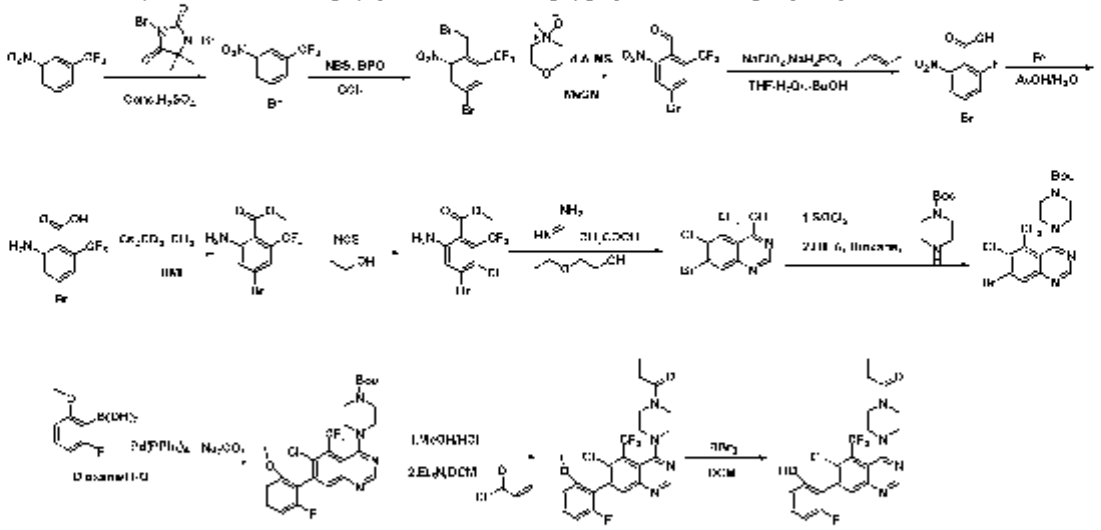
mg, 0.05 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Prep-TLC to yield the desired product (9 mg, 47% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82-3.92 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 445.2 [M + H] .

1-(4-(6-Chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a solution of 1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)-8-methoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (53 mg, 0.119 mmol) in dichloromethane (10 mL) at -78 °C under nitrogen, BBr_3 (298 mg, 1.19 mmol) was added and the resulting mixture was stirred from at -78 °C to RT for 3 h. The mixture was cooled to -30°C, and $NaHCO_3$ solution was added. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prep-TLC to afford the desired product as a white solid (17 mg, 33% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 431.1 [M + H] .

EXAMPLE 43

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 43 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AA

5-Bromo-2-methyl-1-nitro-3-(trifluoromethyl)benzene

2-Methyl-1-nitro-3-(trifluoromethyl)benzene (1 g, 4.87 mmol) was dissolved in concentrated sulfuric acid (15 mL), 1,3-dibromo-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (836 mg, 2.92 mmol) was added in portions and the resulting mixture was stirred at RT for 2 h. The reaction mixture was poured into ice water, stirred for 10 min, and then extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with water, saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product (1.1 g).

5-Bromo-2-(bromomethyl)-1-nitro-3-(trifluoromethyl)benzene

NBS (12.6 g, 70.61 mmol) was added into a solution of 5-bromo-2-methyl-1-nitro-3-(trifluoromethyl)benzene (19 g, 67.25 mmol) and BPO (1.63 g, 6.73 mmol) in CCl_4 (200 mL). The mixture was stirred at reflux under argon for 18 h. The resulting mixture was concentrated and the residue was purified by column chromatography eluting with petroleum ether to yield the product (14 g, 58% yield).

4-Bromo-2-nitro-6-(trifluoromethyl)benzaldehyde

To a mixture of 5-bromo-2-(bromomethyl)-1-nitro-3-(trifluoromethyl)benzene (14 g, 38.88 mmol) and 4 Å molecular sieves (25 g) in MeCN (120 mL) at RT, N-methylmorpholine N-oxide (9.2 g, 82.14 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon for 1.5 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and filtered. The filtrate was washed with H_2O, 1 N HCl and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give the desired product (4.1 g, 37% yield) which was used in the next step without further purification.

4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoic acid

To a solution of 4-bromo-2-nitro-6-(trifluoromethyl)benzaldehyde (4.1 g, 13.75 mmol) in a mixture of THF, H_2O and t-BuOH at -5 °C, $NaClO_2$ (4.97 g, 55.03 mmol) and NaH_2PO_4 (6.6 g, 55.03 mmol) were added. The mixture was treated with 2-methylbut-2-ene (6.75 g, 96.25 mmol) dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 1.5 h and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with water, acidified with 2 N HCl to pH 4-5 and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated to afford crude product (4.4 g) which used in next step directly.

2-Amino-4-bromo-6-(trifluoromethyl)benzoic acid

To a solution of 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoic acid (4.4 g, 12.9 mmol) in a mixture of AcOH (40 mL) and H2O (20 mL), Fe (3.6 g, 64.5mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 2 h. The mixture was poured into water, and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to afford the target product (3.1 g) without further purification.

Methyl 2-amino-4-bromo-6-(trifluoromethyl)benzoate

Cs_2CO_3 (4.82 g, 14.79 mmol) was added into a solution of 2-amino-4-bromo-6-(trifluoromethyl)benzoic acid (2.8 g, 9.86 mmol) in DMF (30 mL), and the resulting mixture was stirred at RT for 40 min. To this mixture, CH_3I (1.4 g, 9.86 mmol) was added dropwise and stirring was continued at RT for 16 h. The mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified

by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:10) to yield the desired product (2.9 g, 97% yield) as a yellow solid.

Methyl 6-amino-4-bromo-3-chloro-2-(trifluoromethyl)benzoate

To a solution of methyl 2-amino-4-bromo-6-(trifluoromethyl)benzoate (2.8 g, 9.39 mmol) in isopropyl alcohol (45 mL) at RT, NCS (1.51 g, 11.28 mmol) was added in portions and the resulting mixture was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to coo, to RT and the residue was purified by flash column chromatography on silica (ethyl acetate/petroleum ether = 1:20) to afford the desired product (860 mg, 27% yield).

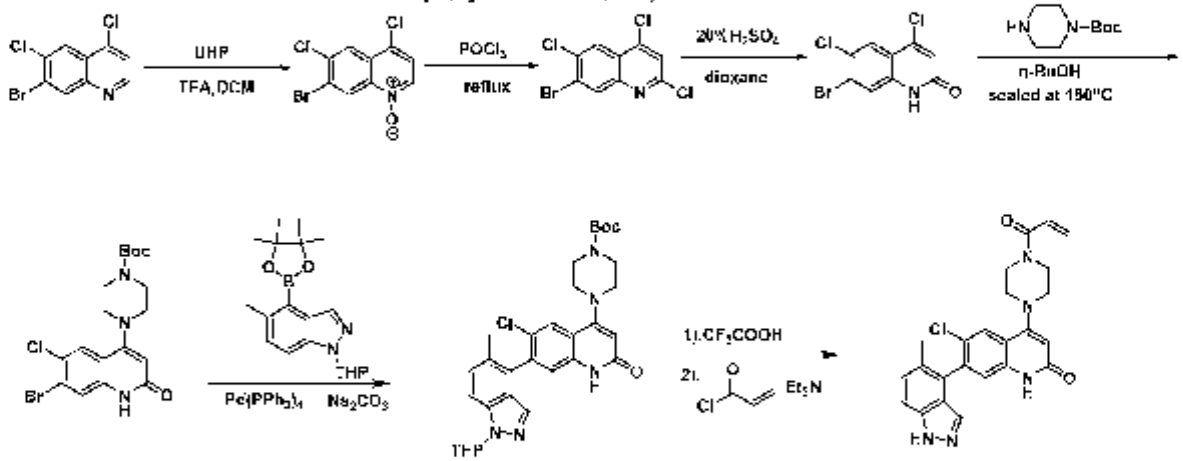
1-(4-(6-Chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from methyl 6-amino-4-bromo-3-chloro-2-(trifluoromethyl)benzoate according to the procedure described in **Example 30**.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.29 (s, 1H), 8.50 (*s*, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35-7.33 (m , 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.74-5.70 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.4 6(m, 2H). **ESI-MS** m/z: 481.3 [M + H] .

EXAMPLE 44

Synthesis of 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-2(1H)-one



Example 44 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AB

7-Bromo-4,6-dichloroquinoline N-oxide

To a stirred solution of 7-bromo-4,6-dichloroquinoline (500 mg, 1.82 mmol) in DC under argon, UHP (359 mg, 3.82 mmol) was added. The mixture was cooled to 0 °C, and TFA (415 mg, 3.64 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (450 mg, 85% yield). **ESI-MS** *m/z*: 292.3 $[M - H]^+$.

7-Bromo-2,4,6-trichloroquinoline

The mixture of 7-bromo-2,4,6-trichloroquinolin N-oxide (450 mg, 1.55 mmol) in $POCl_3$ (20 mL) was stirred at reflux for 1 h. The mixture was concentrated to dryness and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:5) to afford the desired product (400 mg, 84% yield) as solid. **ESI-MS** *m/z*: 310.1 [M+H] .

7-Bromo-4,6-dichloroquinolin-2(1H)-one

The mixture of 7-bromo-2,4,6-trichloroquinolin (400 mg, 1.29 mmol) in 20% H_2SO_4 (10 mL) and dioxane (10 mL) was stirred at 140 °C for 8 h. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (250 mg, 66% yield) as solid. **ESI-MS** *m/z*: 292.1[M+H] .

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-chloro-1,2-dihydro-2-oxoquinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 7-bromo-4,6-dichloroquinolin-2(1H)-one (250 mg, 0.856 mmol) and tert-butyl piperazine-1-carboxylate (796 mg, 4.28 mmol) in n-BuOH (10 mL) was stirred at 150 °C in a sealed tube for 24 h. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column

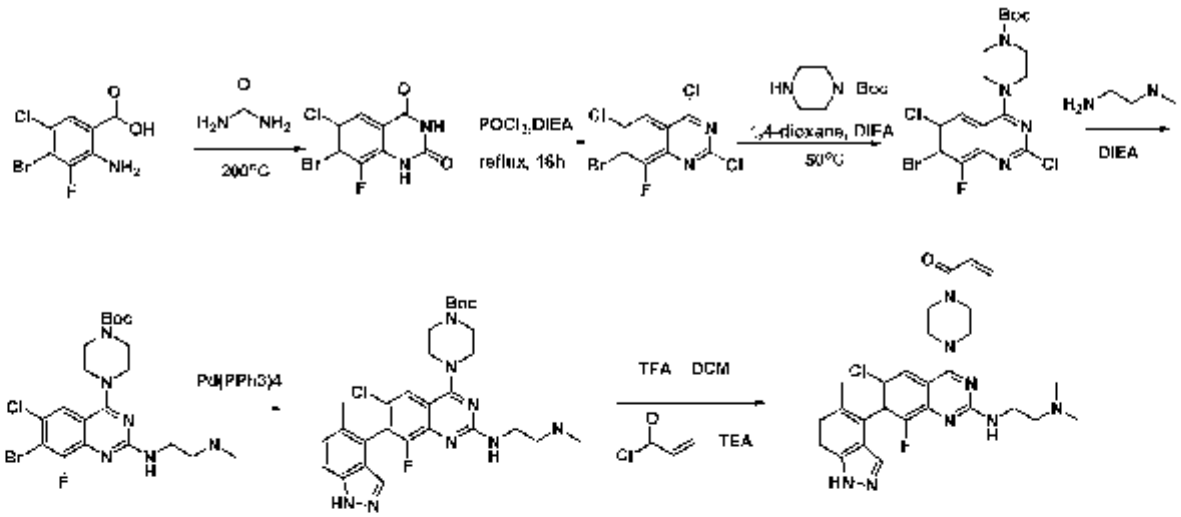
chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH = 30:1) to afford the desired product (180 mg, 47% yield) as solid. **ESI-MS** *m/z*: 442.1[M+H]$^+$.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-2(1H)-one

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloro-1,2-dihydro-2-oxoquinolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate according to the procedure described in **Examples 2**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.15 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90-6.84 (dd, *J* = 12.0, 16.4 Hz, 1H), 6.20-6.15 (dd, *J* =2.4, 16.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.77-5.74 (dd, *J* =2.1, 10.0 Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.17(s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 450.2 [M−H]$^-$.

EXAMPLE 45

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 44 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AC.

7-Bromo-6-chloro-8-fluoroquinazoline-2,4(1H,3H)-dione

A mixture of methyl 2-amino-4-bromo-5-chloro-3-fluorobenzoic acid (10.0 g, 39.9 mmol) and urea (12 g, 199.6 mmol) was stirred at 200 °C for 3 h. The mixture was allowed to cool to RT, triturated with ethyl acetate and dried to afford the crude product (13g) as a brown solid.

7-Bromo-2,4,6-trichloro-8-fluoroquinazoline

The mixture of 7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazoline-2,4(1H,3H)-dione (13 g, 44.5 mmol) in $POCl_3$ (200 mL) and DIPEA (20 mL) was stirred at reflux for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo* to remove $POCl_3$. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (5% ethyl acetate / petroleum ether) and then washed by HCl (1M) to afford the product (10.4 g, 74% yield) as a yellow solid.

4-(7-Bromo-2,6-dichloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 7-bromo-2,4,6-trichloro-8-fluoroquinazoline (10.4 g, 33.3 mmol) and DIEA (29 mL, 167 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL) at RT, tert-butyl piperazine-1-carboxylate (6.2 g, 33.3 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 20 min. The mixture was allowed to cool to RT and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (MeOH/dichloromethane =1:200) to afford the desired product (6 g, 40% yield) as a yellow solid. **ESI-MS** *m/z*: 447.2 $[M - H]^+$.

tert-Butyl4-(2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a stirred solution of tert-butyl 4-(7-bromo-2,6-dichloro-8-fluoroquinazolin-4-yl) piperazine-1-carboxylate (300 mg, 0.63 mmol) in propan-2-ol (10 mL), DIEA (243 mg, 1.88 mmol) and *N* , *N* -dimethylethane-1,2-diamine (166 mg, 1.88 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at 95 °C overnight. The mixture was allowed to cool to RT, and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1 - 5% MeOH

/dichoromethane) to afford the desired product (230 mg, 69% yield) as a white solid. **ESI-MS** *m/z*: 531.3 [M+H] .

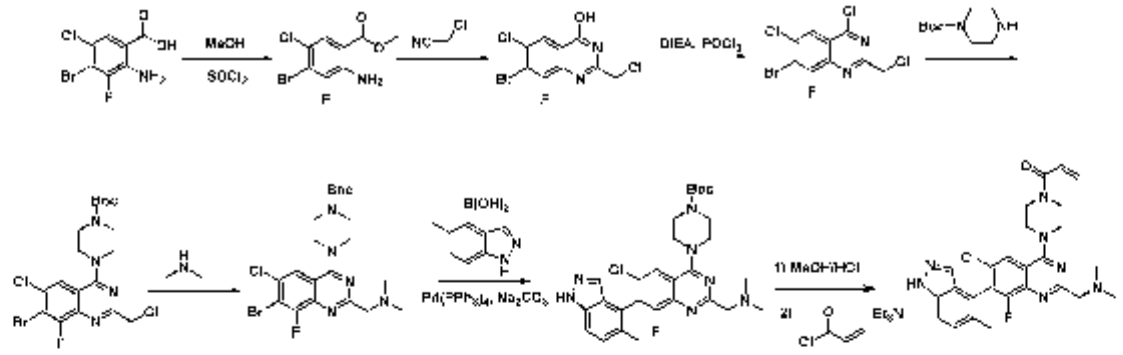
1-(4-(2-(2-(Dimethylamino)ethylamino)-6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(2-(2-(dimethylamino)ethylamino) -6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in three steps following the procedure described in **Example 2**.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H) , 7.37-7.39 (m, 1H), 6.96-7.32 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.17 (dd, $J = 2.2$, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 2.1$, 10.3 Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 8H), 3.45 (m, 2H) , 2.42-2.45 (m, 2H) , 2.17-2.21 (m, 9H). **ESI-MS** *m/z*: 537.4 [M + H] .

EXAMPLE 46

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-2-((dimethylamino)methyl)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 46 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AD

Methyl 2-amino-4-bromo-5-chloro-3-fluorobenzoate

A mixture of 2-amino-4-bromo-5-chloro-3-fluorobenzoic acid (1.0 g, 3.746 mmol) in CH_3OH (30 mL), $SOCl_2$ (4.457g, 37.46 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at 100 °C for 16 h. The solvent was removed and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue

was purified by column chromatography (ethyl acetate/petroleum ether = 1:10) to afford the product as a pink solid (848 mg, 81% yield).

7-Bromo-6-chloro-2-(chloromethyl)-8-fluoroquinazolin-4-ol

A mixture of methyl 2-amino-4-bromo-5-chloro-3-fluorobenzoate (500 mg, 1.779 mmol) and 2-chloroacetonitrile (667 mg, 8.895 mmol) in dioxane (30 mL) was bubbled with HCl gas at RT for 1 h, and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool to RT and then Et_2O (20 mL) was added to it. After stirring for 1 h, the mixture was filtered and the white solid was collected. The white solid was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the product as a white solid (605 mg, 104% yield).

7-Bromo-4,6-dichloro-2-(chloromethyl)-8-fluoroquinazoline

A mixture of 7-bromo-6-chloro-2-(chloromethyl)-8-fluoroquinazolin-4-ol (300 mg, 0.925 mmol) and DIEA (3 mL) in $POCl_3$ (30 mL) was stirred at 130 °C for 16 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped with toluene. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:6) to afford the product as an orange color solid (320 mg, 100% yield).

tert-Butyl-4-(7-bromo-6-chloro-2-(chloromethyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 7-bromo-4,6-dichloro-2-(chloromethyl)-8-fluoroquinazoline (320 mg, 0.936 mmol) and tert-butyl piperazine-1-carboxylate (260 mg, 1.397 mmol) in *i*-PrOH (30 mL) was stirred at 75 °C for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:4) to afford the product as a yellow solid (422 mg, 92% yield). **ESI-MS** *m/z*: 495.2 $[M+H]^+$.

tert-Butyl-4-(7-bromo-6-chloro-2-((dimethylamino)methyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 7-bromo-4,6-dichloro-2-(chloromethyl)-8-fluoroquinazoline (422 mg, 0.857 mmol) and dimethylamine (2.0 M in THF, 4.7 mL)

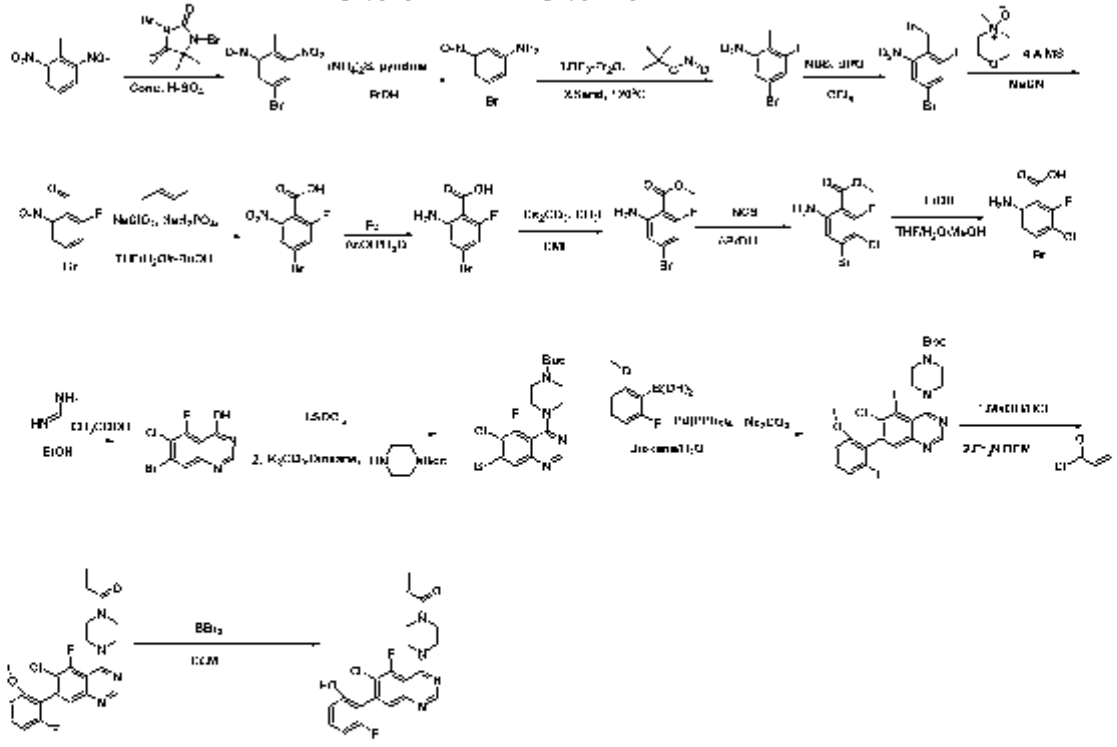
was stirred at 80 °C for 16 h. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH = 30:1) to afford the product as an orange color thick oil (437 mg, 100% yield). **ESI-MS** *m/z*: 504.2 [M+H] .

1-(4-(6-Chloro-2-((dimethylamino)methyl)-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-butyl-4-(7-bromo-6-chloro-2-((dimethylamino)methyl)-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in three steps cording to the procedure described in **Example 2.** **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.88 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 17.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (m, 8H), 2.82 (s, 6H), 2.17 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 508.2[M+H] .

EXAMPLE 47

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 47 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AE

5-Bromo-2-methyl-1,3-dinitrobenzene

To a solution of 2-methyl-1,3-dinitrobenzene (10 g, 54.91 mmol) in concentrated sulfuric acid (150 mL), 1,3-dibromo-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (9.42 g, 32.94 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 2 h. The mixture was poured into ice-water, stirred for 10 min, and then extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with water, saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4, concentrated to afford the crude product (15 g).

5-Bromo-2-methyl-3-nitroaniline

To a mixture of 5-bromo-2-methyl-1,3-dinitrobenzene (11.2 g, 42.91 mmol) and pyridine (15.6 g, 197.47 mmol) in EtOH (230 mL), $(NH_4)_2S$ (39 g, 22% in water) was added dropwise over 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with water and stirred at 0 °C for 10 min. The solid was collected by filtration, rinsed with water, and dried under vacuum to afford 10.5 g crude product.

5-Bromo-1-fluoro-2-methyl-3-nitrobenzene

To a mixture of 5-bromo-2-methyl-3-nitroaniline (9.5 g, 41.12 mmol) and BF_3-Et_2O (8.7 g, 61.67 mmol) in THF (30 mL) and dichloromethane (60 mL) at -10 °C, tert-butyl nitrite (5.1 g, 49.34 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. The mixture was diluted with dichloromethane (200 mL) and stirred for 5 min. The solid was collected by filtration and dried *in vacuo*. The crude product was mixed with sand and heated to 120 °C for 40 min. The mixture was allowed to cool to RT, and then rinsed with dichloromethane. The organic layer was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether) to yield the product (3.6 g, 37.5% yield).

5-Bromo-2-(bromomethyl)-1-fluoro-3-nitrobenzene

To a solution of 5-bromo-1-fluoro-2-methyl-3-nitrobenzene (11.2 g, 47.86 mmol) and BPO (1.2 g, 4.79 mmol) in CCl_4 (150 mL), NBS (10.2 g, 57.43 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at reflux under argon for 18 h. The

mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether) to yield the product (11.7 g, 78% yield).

4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehyde

To a mixture of 5-bromo-2-(bromomethyl)-1-fluoro-3-nitrobenzene (10 g, 41.28 mmol) and 4 Å molecular sieves (25 g) in MeCN (120 mL) at RT, N-methylmorpholine N-oxide (9.2 g, 82.14 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon for 1.5 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and filtered. The filtrate was washed with H_2O, 1 N HCl and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the product (6.82 g, 67%) which was used in the next step without further purification.

4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoic acid

To a solution of 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehyde (4 g, 16.13 mmol) in THF-H_2O-t-BuOH at -5 °C, $NaClO_2$ (5.83 g, 64.51 mmol) and NaH_2PO_4 (7.74 g, 64.51 mmol) were added followed by addition of 2-methylbut-2-ene (7.92 g, 112.91 mmol) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with water and acidified with 2 N HCl to pH 4-5. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product (4.8 g) which was used in the next step directly.

2-Amino-4-bromo-6-fluorobenzoic acid

To a solution of 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoic acid (4.8 g, 18.18 mmol) in AcOH (40 mL) and H_2O (20 mL), Fe (5.1 g, 90.9 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 2 h. The mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product (2.75 g) which was used in the next step without further purification.

Methyl 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoate

To a solution of 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoic acid (2.75 g, 11.75 mmol) in DMF (40 mL), Cs_2CO_3 (5.74 g, 17.63 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 40 min. To this mixture, CH_3I (1.75 g, 12.33 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was

poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:15) to yield the desired product (2.32 g, 80% yield) as a yellow solid.

Methyl 6-amino-4-bromo-3-chloro-2-fluorobenzoate

To a solution of methyl 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoate (3.8 g, 15.48 mmol) in isopropyl alcohol (45 mL) at RT, NCS (2.2 g, 16.25 mmol) was added in portions and the resulting mixture was stirred at reflux for 4 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether = 1:30) to yield the desired product (1.68 g, 38% yield).

6-Amino-4-bromo-3-chloro-2-fluorobenzoic acid

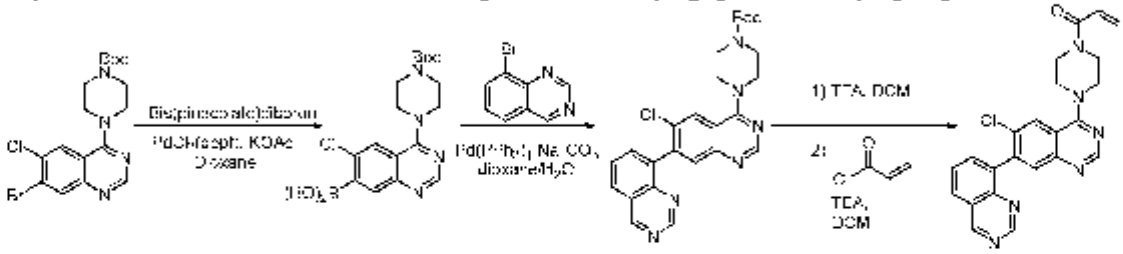
To a solution of methyl 6-amino-4-bromo-3-chloro-2-fluorobenzoate (200 mg, 0.71 mmol) in a mixture of THF (5 mL), H_2O (2 mL) and MeOH (1mL), LiOH.H_2O (297 mg, 7.08 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at RT for 2 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with water and acidified with 2 N HCl to pH 4-5. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (189 mg, 100% yield).

1-(4-(6-Chloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from 6-amino-4-bromo-3-chloro-2-fluorobenzoic acid according to the procedure described in **Example 30**. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:10.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.19-6.14 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.75-5.72 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 8H). **ESI-MS** m/z: 431.4 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 48

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-7,8'-biquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 48 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AF

(4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)boronic acid

The mixture of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate(1.45 g, 1.0 eq), bis(pinacolato)diboron (2.02 g, 2.3 eq.), and potassium acetate (1.66 g, 5.0 eq) in dioxane was degassed via nitrogen gas. After adding $PdCl_2$(dppf) (306 mg, 0.11 eq.), the reaction mixture was degassed again via nitrogen gas. The resulting mixture was stirred at 120 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT, diluted with EtOAc, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product in 43% yield.

***tert*-Butyl 4-(6-chloro-[7,8'-biquinazolin]-4-yl)piperazine-1-carboxylate**

To a solution of (4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)boronic acid (108 mg, 1.0 eq.) in dioxane (4 mL) in the sealed tube, 8-bromoquinazoline (79 mg, 1.3 eq.), $PdCl_2$(dppf) (26 mg, 0.1 eq.) and aqueous Na_2CO_3 (1M, 2 mL) we added. The resulting mixture was stirred at 120 °C for 5 min in the Microwave Reactor. After cooling down, it was filtered and partitioned between EtOAc and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was used directly in the next step.

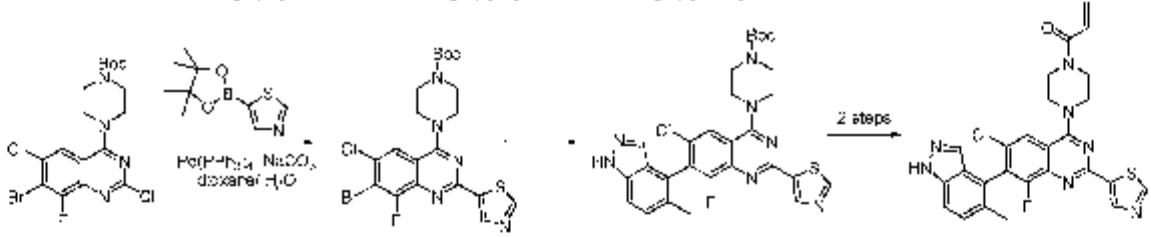
1-(4-(6-chloro-[7,8'-biquinazolin]-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

TFA (1 mL) was added into above obtained *tert*-butyl 4-(6-chloro-[7,8'-biquinazolin]-4-yl)piperazine-1-carboxylate (131 mg, 1.0 eq.) in DCM (10 mL). The reaction mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*.

To a solution of above obtained crude compound in Et_3N (0.5 mL, 13.0 eq) and dichloromethane (10 mL), acryloyl chloride (0.062 mL, 2.8 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 1.5 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to remove the DCM. The residue was dissolved in EtOAC. It was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. After column purification, the desired product was obtained in 44% yield over three steps from (4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)boronic acid. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.73 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.700 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.891 (s, 1H), 6.84 (dd, , J = 17, 10.5Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.5Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 8H). **ESI-MS** *m/z*: 431.1 [M + H] .

EXAMPLE 49

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 49 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AG

tert-Butyl 4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazole (67 mg, 1.1 eq.) and tetrakis (158 mg, 0.5 eq.) were added into *tert*-butyl 4-(7-bromo-2,6-dichloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (133 mg, 1.0 eq.) in dioxane (6 mL) and aqueous Na_2CO_3 (1 M, 3 mL) in the sealed tube. The reaction mixture was stirred at 120 °C in the Microwave Reactor for 15 min. After cooling down, into this mixture (5-methyl-1H-indazol-4-yl)boronic acid (267 mg, 5.1 eq.), tetrakis (164 mg, 0.5 eq.), 4 mL

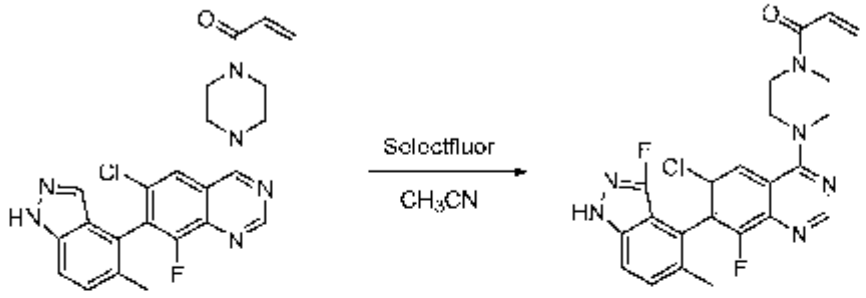
of dioxane, and 2 mL of aqueous Na_2CO_3 (1M) were added. The resulting mixture was stirred at 120 °C in the Microwave Reactor for 45 min. After cooling down, it was filtered and partitioned between EtOAc and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol = 10 : 1) to afford the desired product (88 mg, 55% yield) as a solid. **ESI-MS** *m/z*: 580 [M + H]$^+$.

1-(4-(6-Chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from tert-butyl 4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in two steps according to the procedure described in **Example 46**. **^{1}H NMR** (500MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.19 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.5, 2.5Hz, 1H), 4.06-3.82 (m, 8H), 2.18 (s, 3H). **ESI-MS** *m/z*: 534.1 [M + H]$^+$.

EXAMPLE 50

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Example 50 provides an exemplary preparation according to General Synthetic Method AH

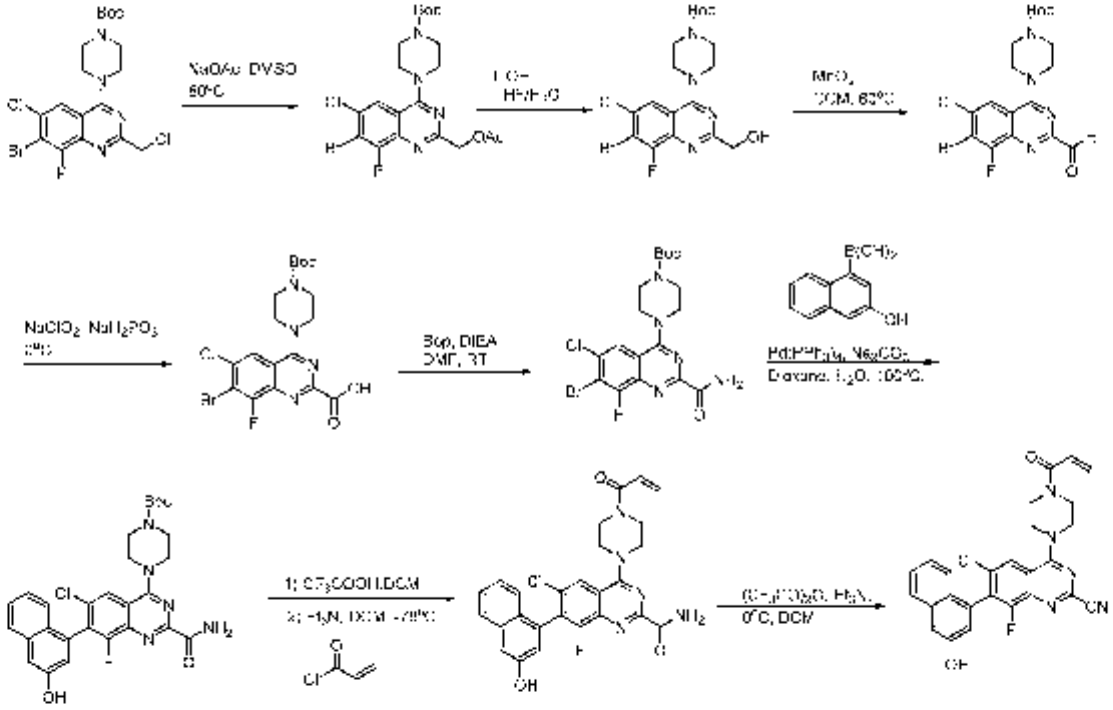
1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

A mixture of 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (45.1 mg, 0.1 mmol) and Selectfluor

(53 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (5 mL) was stirred at 120 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT and partitioned between DCM and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel via Isolera One (MeOH/DCM = 0- 5%) to afford the desired product (4.4 mg). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1H NMR ($CDCl_3$): 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75-4.01 (m, 8H), 2.24 (s, 1H). **ESI-MS** *m/z*: 469.1 [M−H] .

EXAMPLE 51

Synthesis of 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazoline-2-carbonitrile



tert-Butyl 4-(2-(acetoxymethyl)-7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloro-2-(chloromethyl)-8-fluoroquinazolin -4-yl)piperazine-1-carboxylate (288 mg, 0.59 mmol) in DMSO (10 mL), NaOAc (143 mg, 1.75 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 2 h. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with sat. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and

concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether – 1:2) to afford the product (306 mg, 100% yield). **ESI-MS** *m/z*: 519.2 [M+H] .

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-(hydroxymethyl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(2-(acetoxymethyl)-7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin- 4-yl)piperazine-1-carboxylate (306 mg, 0.59 mmol), $LiOH.H_2O$ (99 mg, 2.64 mmol) in THF (30 mL) and H_2O (10 mL) was stirred at RT for 1 h. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to afford the product (286 mg, 100% yield). **ESI-MS** *m/z*: 477.2 $[M-H]^+$.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-formylquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-(hydroxymethyl) quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (286 mg, 0.60 mmol) and MnO_2 (523 mg, 6.01 mmol) in dichloromethane (30 mL) was stirred at 60 °C for 16 h. The mixture was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether – 1:1) to afford the product as an orange color solid (212 mg, 74.5% yield). **ESI-MS***m/z*: 505.2 $[M-H]^-$.

7-Bromo-4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoroquinazoline-2-carboxylic acid

To a mixture of tert-butyl 4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-formylquinazolin-4-yl) piperazine-1-carboxylate (212 mg, 0.45 mmol) in THF (10 mL), t-BuOH (10 mL), DCM (5 mL) and H_2O (10 mL) at 0 °C, NaH_2PO_4 (215 mg, 1.79 mmol) and $NaClO_2$ (162 mg, 1.79 mmol) were added and resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h. To this mixture, 2-methylbut-2-ene (219 mg, 3.13 mmol) was added and stirring was continued for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with 1M HCl (30 mL) and extracted withethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the crude product as a yellow solid (257 mg) which was used in the next step directly withought purification. **ESI-MS** *m/z*: 489.1 $[M-H]^+$.

tert-Butyl 4-(7-bromo-2-carbamoyl-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a mixture of 7-bromo-4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-chloro-8- fluoroquinazoline-2-carboxylic acid (257 mg, 0.53 mmol), NH_4Cl (112 mg, 2.10 mmol), BOP (464 mg, 1.05 mmol) in DMF (10 mL) at RT, DIEA (271 mg, 2.10 mmol) in DCM (5 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with sat.$NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH – 40:1) to afford the product as a yellow solid (163 mg, 63.5% yield). **ESI-MS** *m/z*: 490.1 $[M-H]^-$.

tert-Butyl 4-(2-carbamoyl-6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-(7-bromo-2-carbamoyl-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl) piperazine-1-carboxylate (80 mg, 0.16 mmol), (3-hydroxynaphthalen-1-yl)boronic acid (34 mg, 0.18 mmol), Na_2CO_3 (86 mg, 0.82 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol) in dioxane (15 mL) and H_2O (5 mL) was stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with sat.$NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / MeOH – 30 : 1) to afford the product as a yellow solid (35 mg, 40.2% yield). **ESI-MS** *m/z*: 552.2 $[M+H]^+$.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazoline-2-carboxamide

A mixture of tert-butyl-4-(2-carbamoyl-6-chloro-8-fluoro- 7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (35 mg, 0.066 mmol) in dichloromethane (10 mL) and CF_3COOH (2 mL) was stirred at R.T. for 0.5 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (20 mL) and Et_3N (32 mg, 0.317 mmol). The mixture was stirred at -78 °C and acryloyl chloride (5.4 mg, 0.063 mmol) in dichloromethane (0.8 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 5 min and quenched with sat.$NaHCO_3$. The mixture

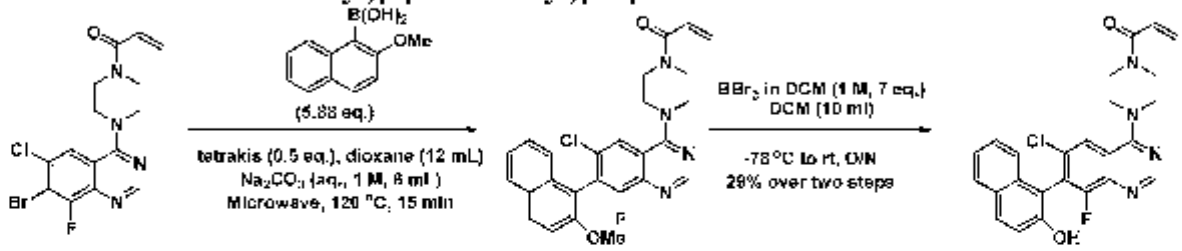
was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane / MeOH = 40 : 1 to 15 : 1) to afford the product as a white solid (33 mg). **ESI-MS** *m/z*: 506.2 $[M+H]^+$.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazoline-2-carbonitrile

To a stirred mixture of 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl) quinazoline-2-carboxamide (33 mg, 0.065 mmol) and Et_3N (33 mg, 0.326 mmol) in dichloromethane (20 mL) at RT, $(CF_3CO)_2O$ (68 mg, 0.326 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 0.5 h. The mixture was quenched with sat.$NaHCO_3$ and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane /MeOH = 40:1) to afford the product as a white solid (6 mg, 18.8% yield). ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.11 (*s*, 1H), 8.21 (*s*, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.48-7.10 (m, 5H), 6.86 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.89 (m, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 488.2 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 52

Synthesis of 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



1-(4-(6-Chloro-8-fluoro-7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

(2-Methoxynaphthalen-1-yl)boronic acid (904 mg, 98%, 5.88 eq.) and tetrakis (431 mg, 0.5 eq.) were added into a mixture of 1-(4-(7-bromo-6-chloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (297 mg, 1.0 eq.) in 1,4-dioxane

(12 mL) and aqueous Na_2CO_3 (1M, 6 mL) in the sealed tube. The reaction mixture was heated at 120 °C in the Microwave Reactor for 15 min. After cooling down, it was filtered. The filtrate was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The separated organic layer was dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo*. The residue was used directly in the next step.

1-(4-(6-Chloro-8-fluoro-7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To a solution of above obtained 1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one in dichloromethane (10 mL) at -78 °C, BBr_3 in DCM (1M, 4.7 ml, 7 eq.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred from -78 °C to room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution at 0 °C. The mixture was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (MeOH/DCM = 1-10%) to afford the desired product (100 mg, 29% yield in 2 steps) as a white solid. ^{1}**H NMR** (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 3 H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, , *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, , *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, , *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96-3.79 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 463.1 [M + H] .

EXAMPLE 53

BIOCHEMICAL ASSAY OF THE COMPOUNDS

Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO (Fisher cat# BP-231-100). KRAS G12C 1-169, his-tagged protein, GDP-loaded was diluted to 2 μm in buffer (20mM Hepes, 150mM NaCl, 1mM $MgCl_2$). Compounds were tested for activity as follows:

Compounds were diluted to 50X final test concentration in DMSO in 96-well storage plates. Compound stock solutions were vortexed before use and observed carefully for any sign of precipitation. Dilutions were as follow:

- For 100μM final compound concentration, compounds were diluted to 5000μM (5μl 10mM compound stock + 5μl DMSO and mixed well by pipetting.
- For 30μM final compound concentration, compounds were diluted to 1500μM (3μl 10mM compound stock + 17μl DMSO) and mixed well by pipetting.
- For 10μM final compound concentration, compounds were diluted to 500μM (2μl 10mM compound stock + 38μl DMSO) and mixed well by pipetting.

49μl of the stock protein solution was added to each well of a 96-well PCR plate (Fisher cat# 1423027). 1μl of the diluted 50X compounds were added to appropriate wells in the PCR plate using 12-channel pipettor. Reactions were mixed carefully and thoroughly by pipetting up/down with a 200μl multi-channel pipettor. The plate was sealed well with aluminum plate seal, and stored in drawer at room temperature for 30 min, 2 hour or 24hrs. 5μl of 2% formic acid (Fisher cat# A117) in DI H_2O was then added to each well followed by mixing with a pipette. The plate was then resealed with aluminum seal and stored on dry ice until analyzed as described below.

The above described assays were analyzed by mass spectrometry according to the following procedure:

The MS instrument is set to positive polarity, 2 GHz resolution, and low mass (1700) mode and allowed to equilibrate for 30 minutes. The instrument is then calibrated, switched to acquisition mode and the appropriate method loaded.

After another 30 minute equilibration time, a blank batch (*i.e.*, buffer) is run to ensure equipment is operating properly. The samples are thawed at 37°C for 10 minutes, briefly centrifuged, and transfer to the bench top. Wells A1 and H12 are spiked with 1 uL 500 uM internal standard peptide, and the plates centrifuged at 2000 x g for 5 minutes. The method is then run and masses of each individual well recorded.

The masses (for which integration data is desired) for each well are pasted into the platemap and exported from the analysis. Masses for the internal standards are exported as well. The data at 50 ppm is extracted for the −19 charge state, and identity of well A1 is assigned using the internal standard spike and integrated.

Peak data is exported as a TOF list and the above steps are repeated individually, for the +20, 21, 22, 23, 24, and 25 charge states.

Other in vitro analyses are as follows:

Inhibition of Cell Growth:

The ability of the subject compounds to inhibit RAS-mediated cell growth is assessed and demonstrated as follows. Cells expressing a wildtype or a mutant RAS are plated in white, clear bottom 96 well plates at a density of 5,000 cells per well. Cells are allowed to attach for about 2 hours after plating before a compound disclosed herein is added. After certain hours (e.g., 24 hours, 48 hours, or 72 hours of cell growth), cell proliferation is determined by measuring total ATP content using the Cell Titer Glo reagent (Promega) according to manufacturer's instructions. Proliferation EC50s is determined by analyzing 8 point compound dose responses at half-log intervals decreasing from 100 μM.

Inhibition of RAS-mediated signaling transduction:

The ability of the compounds disclosed herein in inhibiting RAS-mediated signaling is assessed and demonstrated as follows. Cells expressing wild type or a mutant RAS (such as G12C, G12V, or G12A) are treated with or without (control cells) a subject compound. Inhibition of RAS signaling by one or more subject compounds is demonstrated by a decrease in the steady-state level of phosphorylated MEK, and/or Raf binding in cells treated with the one or more of the subject compounds as compared to the control cells.

Inhibition of RAS-mediated signaling transduction:

The ability of the compounds disclosed herein in inhibiting RAS-mediated signaling is assessed and demonstrated as follows. Cells expressing wild type or a mutant RAS (such as G12C, G12V, or G12A) are treated with or without (control cells) a subject compound. Inhibition of RAS signaling by one or more subject compounds is demonstrated by percentage binding of compound to the G12C mutated

RAS protein in cells treated with the one or more of the subject compounds as compared to the control cells.

Inhibition of RAS-mediated signaling transduction:

The ability of the compounds disclosed herein in inhibiting RAS-mediated signaling is assessed and demonstrated as follows. Cells expressing wild type or a mutant RAS (such as G12C, G12V, or G12A) are treated with or without (control cells) a subject compound. Inhibition of RAS signaling by one or more subject compounds is demonstrated by a decrease in binding of RAS complex to downstream signaling molecules (for example Raf) in cells treated with the one or more of the subject compounds as compared to the control cells.

Each of the compounds in Table 1 were tested according to the above methods and found to covalently bind to KRAS G12C to the extent of at least about 5% (*i.e.*, at least about 5% of the protein present in the well was found to be covalently bound to test compound).

Table 2
Activity of Representative Compounds*

No.	Binding %	No.	Binding %	No.	Binding %	No.	Binding %
1		2		3		4	
5		6		7		8	
9	++–	10	++	11	+++–	12	–
13	––	14	–+	15	–––	16	++
17	–	18	++	19	++	20	–
21	++–	22	–	23	++	24	–
25	–+	26	++	27	++	28	–
29	–	30	–	31	–	32	–
33	––	34	+–+	35	–	36	–
37	––	38	–+	39	–	40	–––
41		42		43		44	
45	+	46	–+++	47	+++–	48	++++
49		50		51		52	
53		54		55		56	
57		58		59		60	
61	–	62	–	63	–	64	++
65		66		67		68	
69	–	70	+–+	71	–	72	++
73		74		75		76	

No.	Binding %	No.	Binding %	No.	Binding %	No.	Binding %
77	++−	78	÷	79	−	80	−
81	++−	82	÷	83	++	84	++
85	++−	86	÷	87	−	88	−
89	−	90	−	91	++	92	−
93	−	94	++	95	++	96	−
97	−−	98	−	99	−−−	100	−−−
101		102		103		104	
105	−	106	−+++	107	+++−	108	++
109		110		111		112	
113	++−	114	−−+	115	−−+	116	++
117		118		119		120	
121		122		123		124	
125		126		127		128	
129	−	130	÷	131	−	132	−−÷
133		134		135		136	
137	+	138	−+++	139	+++−	140	−−÷
141	−	142	÷	143	−−−	144	−
145	−−++	146	++++	147	++	148	−−÷
149	+	150	−+++	151	−	152	−−−
153	−−++	154	++	155	++	156	++
157	+	158	−+++	159	−−−	160	−
161	−+	162	−	163	−	164	−
165	N/A	166	−	167	−	168	++
169	++−	170	−	171	−−−	172	−+−
173		174		175		176	
177		178		179		180	
181		182		183		184	
185		186		187		188	
189		190		191		192	
193	−−	194	−+++	195	+++−	196	++++
197		198		199	N/A	200	
201	++−	202	−÷+	203	+++−	204	−+÷
205	+	206	+−+	207	+++−	208	++++
209	−−++	210	++++	211	−	212	++++
213	−+	214	−	215	++	216	−
217	++−	218	−÷+	219	−	220	−+÷
221	−−	222	+−+	223	−	224	−−−
225		226		227		228	
229	−−	230	−	231	−−−	232	−
233		234		235		236	
237		238		239		240	
241		242		243		244	
245		246		247		248	N/A
249		250		251		252	
253	−−++	254	+÷+	255	−−−	256	−−÷

No.	Binding %	No.	Binding %	No.	Binding %	No.	Binding %
257	−−++	258	++	259	−−−	260	++
261	−	262	÷	263	−	264	++
265	+	266	+÷+	267	−	268	−−÷
269	++−	270	−−+	271	−−−	272	++++
273	−−++	274	++++	275	++	276	−
277	+	278	−+	279	−−−	280	−−−
281	· ·	282	· · ·	283	· ·	284	· · · · ·
285	++−	286	−	287	++	288	++
289	· ·	290	· ·	291	· ·	292	
293	−−++	294	++++	295	−	296	−
297		298	· ·	299		300	· ·
301	·	302	· · ·	303	·	304	· ·
305	·	306	· ·	307	· ·	308	· ·
309	++−	310	++++	311	−−−	312	++++
313	· · ·	314	· · · ·	315		316	· ·
317	N/A	318	÷	319	++	320	++
321	−	322	+÷+	323	−−−	324	−
325	−+	326	÷	327	++	328	−
329	−+	330	++	331	++	332	++
333	+	334	−+++	335	+++−	336	−−−
337	−	338	−+	339	+++−	340	++++
341	−−++	342	−+++	343	−−−	344	−−−
345	−−++	346	−+++	347	+++−	348	++++
349	++−	350	++++	351	+++−	352	++++
353	· · ·	354	· · ·	355	· · · ·	356	·
357	· ·	358	· · ·	359	· · ·	360	· · · ·
361	· ·	362	· ·	363	· · ·	364	· · · ·
365	· · ·	366	· · ·	367	· · · ·	368	· · · ·
369	· ·	370		371	· ·	372	
373	++−	374	+÷+	375	−−−	376	N/A

* Binding for compounds 1-47 was measured at 24 h; binding for compounds 48-246 was measured at 2 h; binding for compounds 247-375 was measured at 30 min. N/A – results pending

+ indicates binding activity from 5% to 25%

++ indicates binding activity greater than 25% and up to 50%

· · · indicates binding activity greater than 50% and up to 75%

++++ indicates binding activity greater than 75%

All of the U.S. patents, U.S. patent application publications, U.S. patent applications, foreign patents, foreign patent applications and non-patent publications

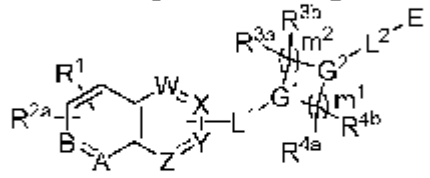
referred to in this specification or the attached Application Data Sheet are incorporated herein by reference, in their entirety to the extent not inconsistent with the present description.

U.S. provisional patent application Serial No. 61/889,460 filed October 10, 2013, U.S. provisional patent application Serial No. 62/034,619 filed August 7, 2014, U.S. provisional patent application Serial No. 62/052,366 filed on September 18, 2014, Jordanian patent application Serial No. 289/2014 filed on October 9, 2014 and Taiwan patent application entitled "INHIBITORS OF KRAS G12C" filed on October 9, 2014 are incorporated herein by reference, in their entirety.

From the foregoing it will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications may be made without deviating from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

CLAIMS

1. A compound having the following structure (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, prodrug or stereoisomer thereof, wherein:

A is CR^1, CR^{2c}, NR^7 or S;

B is a bond, CR^1 or CR^{2c}

G^1 and G^2 are each independently N or CH;

W, X and Y are each independently N, NR^5 or CR^6;

Z is a bond, N or CR^{6a} or Z is NH when Y is C=O;

L^1 is a bond or NR^7;

L^2 is a bond or alkylene;

R^1 is heterocyclyl, heteroaryl or aryl;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are each independently H, halo, hydroxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, heteroaryl or aryl;

R^{3a} and R^{3b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{3a} and R^{3b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{3a} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{3b} joins with R^{2b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^{4a} and R^{4b} are, at each occurrence, independently H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl; or R^{4a} and R^{4b} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring; or R^{4a} is H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl,

aminylcarbonylalkyl or aminylcarbonyl, and R^{4b} joins with R^{3b} to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

R^5 is, at each occurrence, independently H, C_1-C_6 alkyl or a bond to L^1;

R^6 is, at each occurrence, independently H, oxo, cyano, cyanoalkyl, amino, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcarbonyl, aminylsulfonyl, $-CO_2NR^aR^b$, wherein R^a and R^b, are each independently H or C1-C6 alkyl or R^a and R^b join to form a carbocyclic or heterocyclic ring, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkyaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy, guanidinylalkylaminyl, C_1-C_6 alkoxy, aminylalkoxy, alkylaminylalkoxy, alkylcarbonylaminylalkoxy, C_1-C_6 alkyl, heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylalkyloxy, heterocyclylaminyl, heterocyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl, arylalkyloxy or a bond to L^1;

R^{6a} is H, alkyl or a bond to L^1;

R^7 is H or C_1-C_6 alkyl

m^1 and m^2 are each independently 1, 2 or 3;

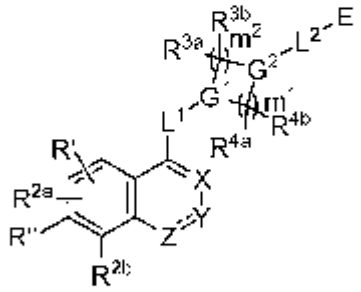
$\overset{\cdots}{=}$ indicates a single or double bond such that all valences are satisfied; and

E is an electrophilic moiety capable of forming a covalent bond with the cysteine residue at position 12 of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein,

wherein at least one of W, X, Y or Z is CR^6 where R^6 is a bond to L^1 or at least one of W, X or Y is NR^5,wherein R^5 is a bond to L^1, and

provided that least one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is not H when R^1 is pyridyl.

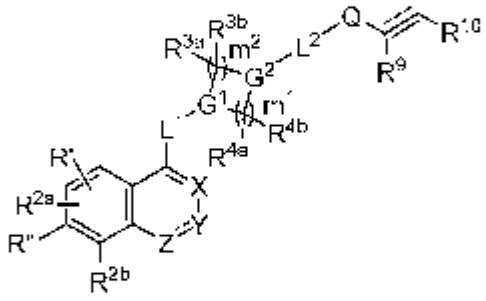
2. The compound of claim 1, wherein the compound has the following structure (I'):



(I'),

wherein R′ is R^1 and R″ is R^{2c} or R′ is H and R″ is R^1.

3. The compound of any one of claims 1 or 2, wherein the compound has the following structure (I′a):



(I′a)

wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is C(=O)-, -C(=$NR^{8'}$)-, $NR^8C(=O)$-, $S(=O)_2$- or $NR^8S(=O)_2$-;

R^8 is H, C_1-C_6alkyl or hydroxylalkyl;

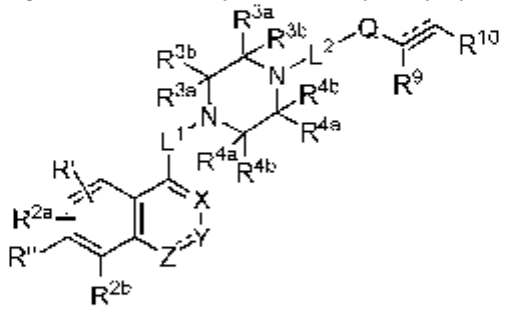
$R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl;

when ≡ is a double bond then R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C_1-C_6alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

when ≡ is a triple bond then R^9 is absent and R^{10} is H, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl; and

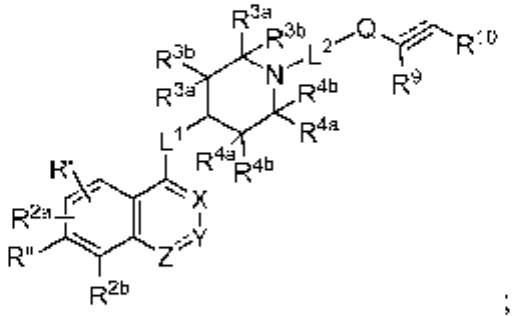
R′ is R^1 and R″ is R^{2c} or R′ is H and R″ is R^1.

4. The compound of claim 3, wherein the compound has one of the following structures (I′b), (I′c), (I′d) or (I′e):



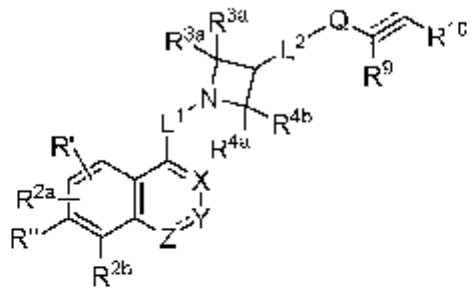
(I′b)

;

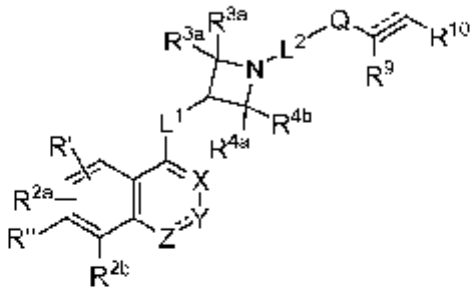


(I′c)

;

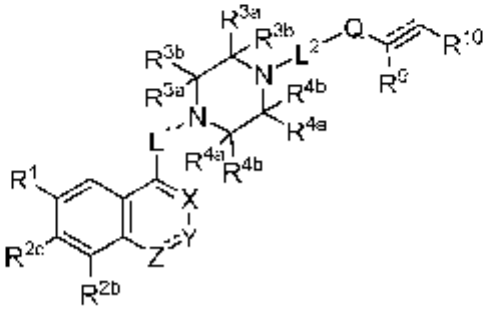


or

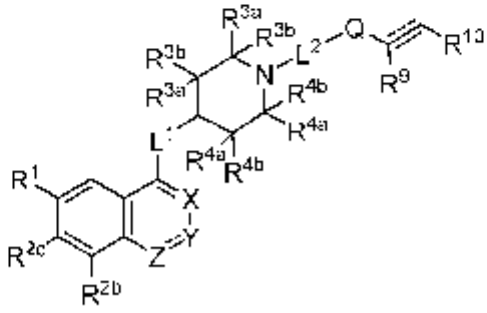


(I'd) (I'e)

5. The compound of claim 4, wherein the compound has one of the following structures (I'f), (I'g), (I'h) or (I'i):

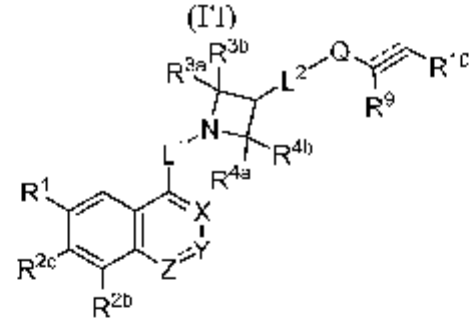


;

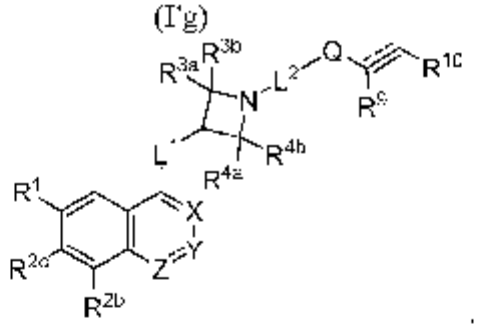


;

(I'f) (I'g)

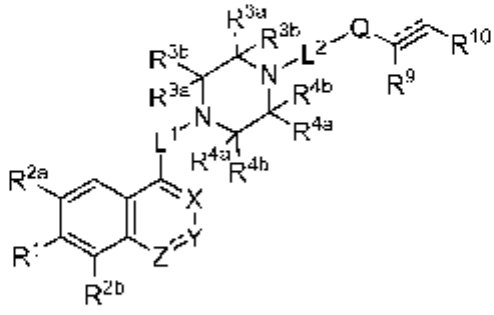


or

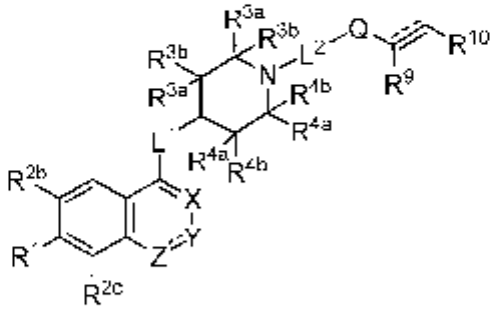


(I'h) (I'i)

6. The compound of claim 5, wherein the compound has one of the following structures (I'j), (I'k), (I'l) or (I'm):

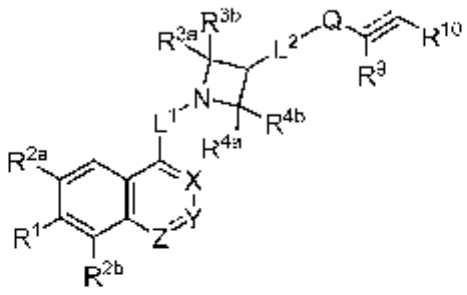


;

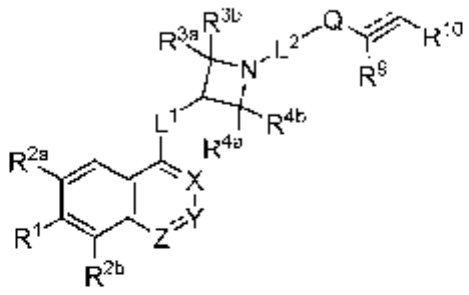


;

(I'j) (I'k)

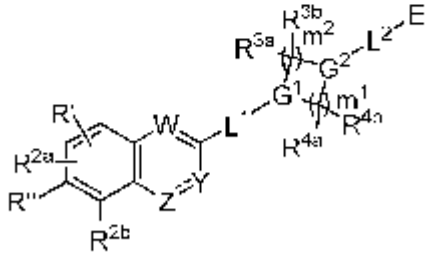


or



(I'l) (I'm)

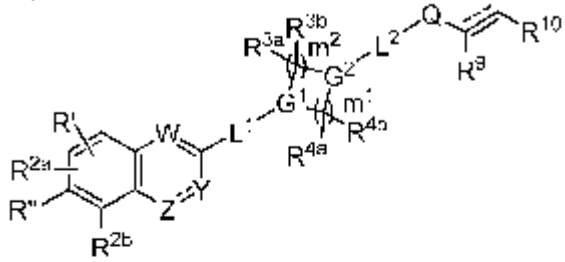
7. The compound of claim 1, wherein the compound has the following structure (I''):



(I''),

wherein R' is R^1 and R'' is R^{2a} or R' is H and R'' is R^1.

8. The compound of any one of claims 1 or 7, wherein the compound has the following structure (I''a):



(I''a)

wherein:

≡≡ represents a double or triple bond;

Q is C(=O)-, -C(=$NR^{8'}$)-, $NR^8C(=O)$-, $S(=O)_2$- or $NR^8S(=O)_2$-;

R^8 is H, C_1-C_6alkyl or hydroxylalkyl;

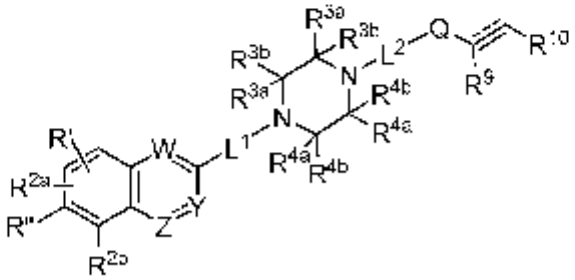
$R^{8'}$ is H, -OH, -CN or C_1-C_6alkyl;

when ≡ is a double bond then R^9 and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C_1-C_6alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

when ≡ is a triple bond then R^9 is absent and R^{10} is H, C_1-C_6alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl; and

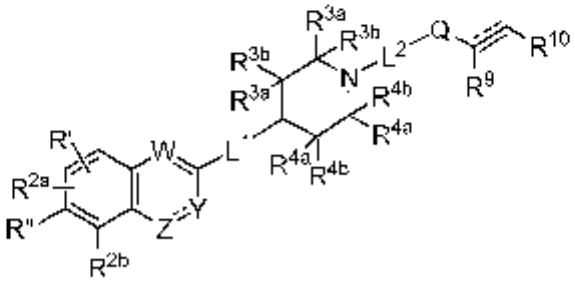
R' is R^1 and R'' is R^{2c} or R' is H and R'' is R^{2b}.

9. The compound of claim 8, wherein the compound has one of the following structures (I''b), (I''c), (I''d) or (I''e):



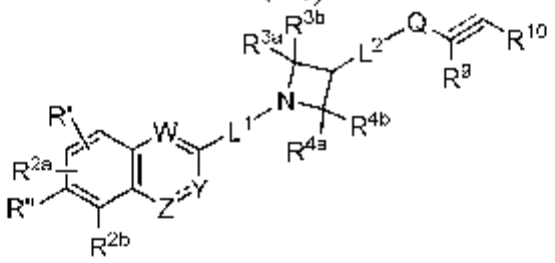
;

(I''b)



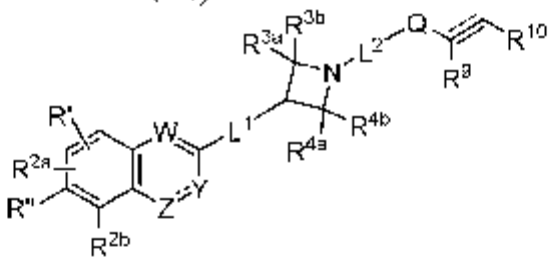
;

(I''c)



or

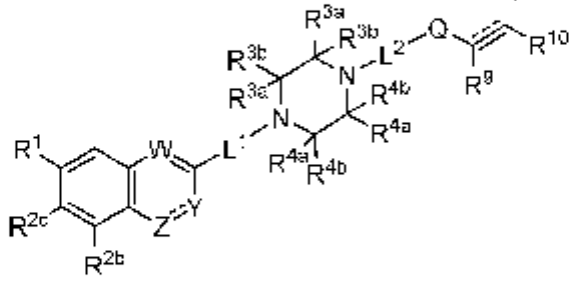
(I''d)



.

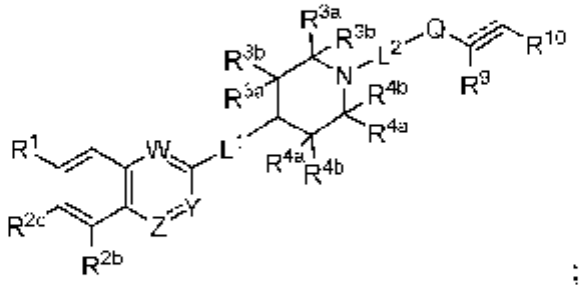
(I''e)

10. The compound of claim 9, wherein the compound has one of the following structures (I''f), (I''g), (I''h) or (I''i):



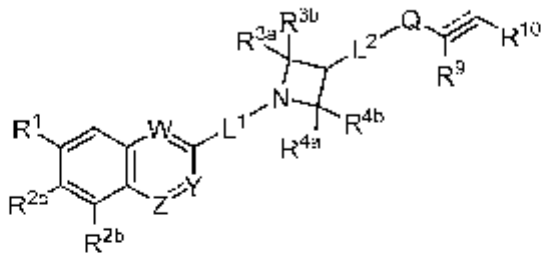
;

(I''f)

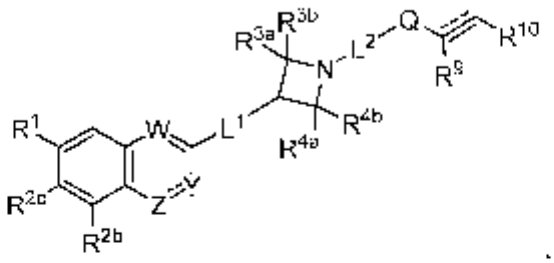


;

(I''g)

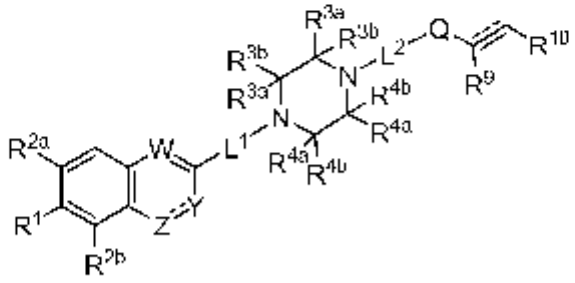


or

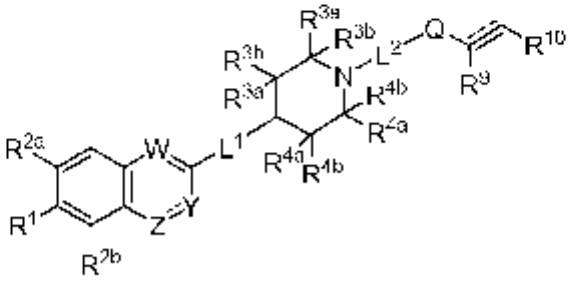


(I''h) (I''i)

11. The compound of claim 9, wherein the compound has one of the following structures (I''j), (I''k), (I''l) or (I''m):

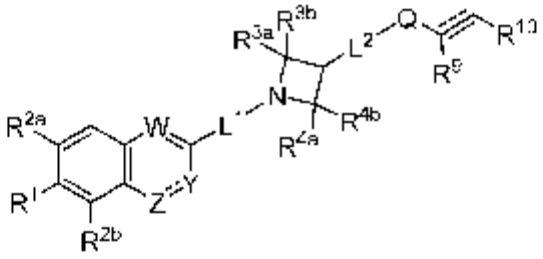


;

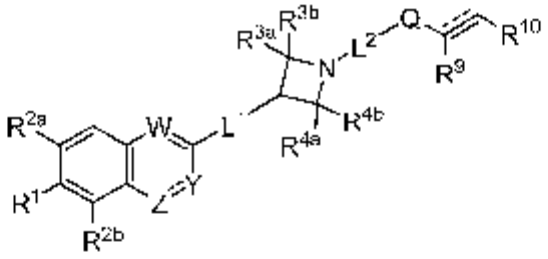


;

(I''j) (I''k)

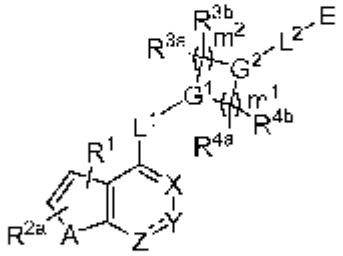


or



(I''l) (I''m)

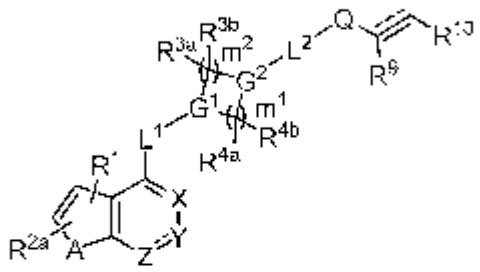
12. The compound of claim 1, wherein the compound has the following structure (I'''):



(I''')

wherein A is NH or S.

13. The compound of any one of claims 1 or 12, wherein the compound has the following structure (I'''a):



(I'''a)

wherein:

≡ represents a double or triple bond;

Q is C(=O)-, -C(=NR$^{8'}$)-, NR^{8}C(=O)-, S(=O)$_2$- or NR^{8}S(=O)$_2$-;

R^{8} is H, C$_1$-C$_6$alkyl or hydroxylalkyl;

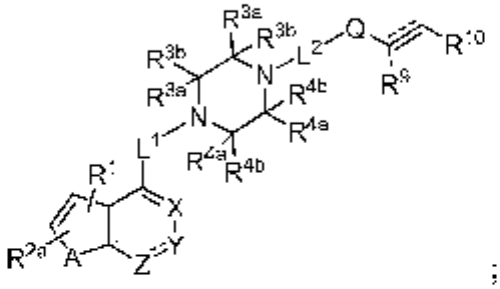
R$^{8'}$ is H, -OH, -CN or C$_1$-C$_6$alkyl; and

when ≡ is a double bond then R^{9} and R^{10} are each independently H, cyano, carboxyl, C$_1$-C$_6$alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl or hydroxylalkyl or R^{9} and R^{10} join to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

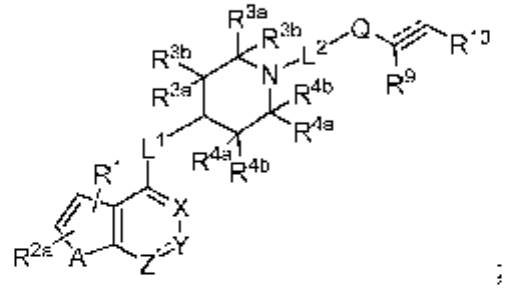
when ≡ is a triple bond then R^{9} is absent and R^{10} is H, C$_1$-C$_8$alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl or hydroxylalkyl; and

A is NH or S.

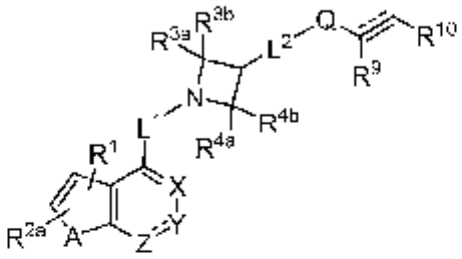
14. The compound of claim 13, wherein the compound has one of the following structures (I'''b), (I'''c), (I'''d) or (I'''e):



(I'''b)

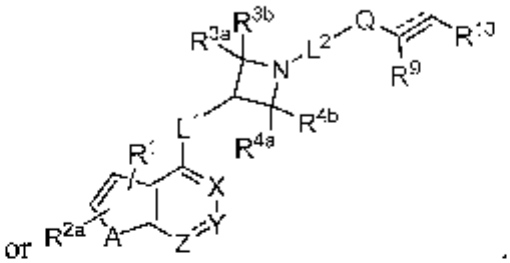


(I'''c)



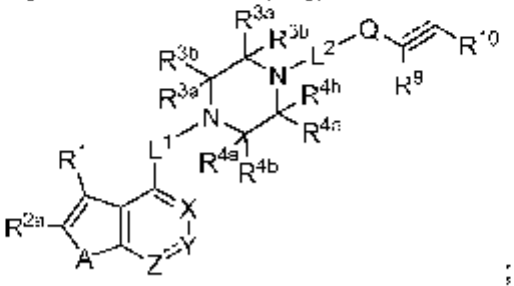
(I'''d)

or

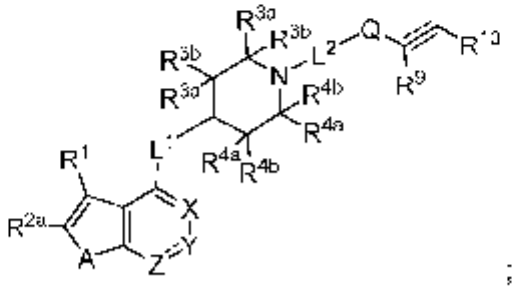


(I'''e)

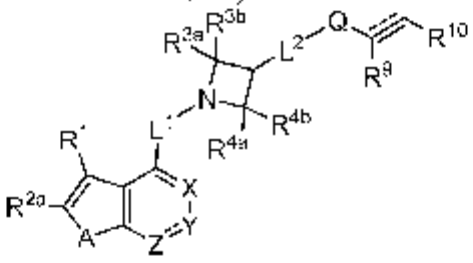
15. The compound of claim 14, wherein the compound has one of the following structures (I'''f), (I'''g), (I'''h) or (I'''i):



(I'''f);

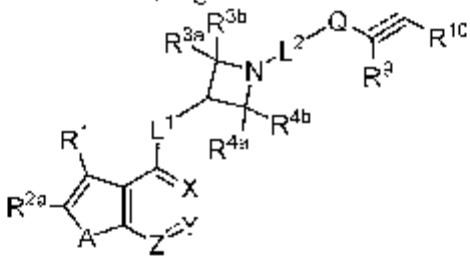


(I'''g);



(I'''h)

or



(I'''i)

16. The compound of any one of claims 1-15, wherein R^1 is aryl.

17. The compound of claim 16, wherein R^1 is phenyl.

18. The compound of claim 16, wherein R^1 is napthyl.

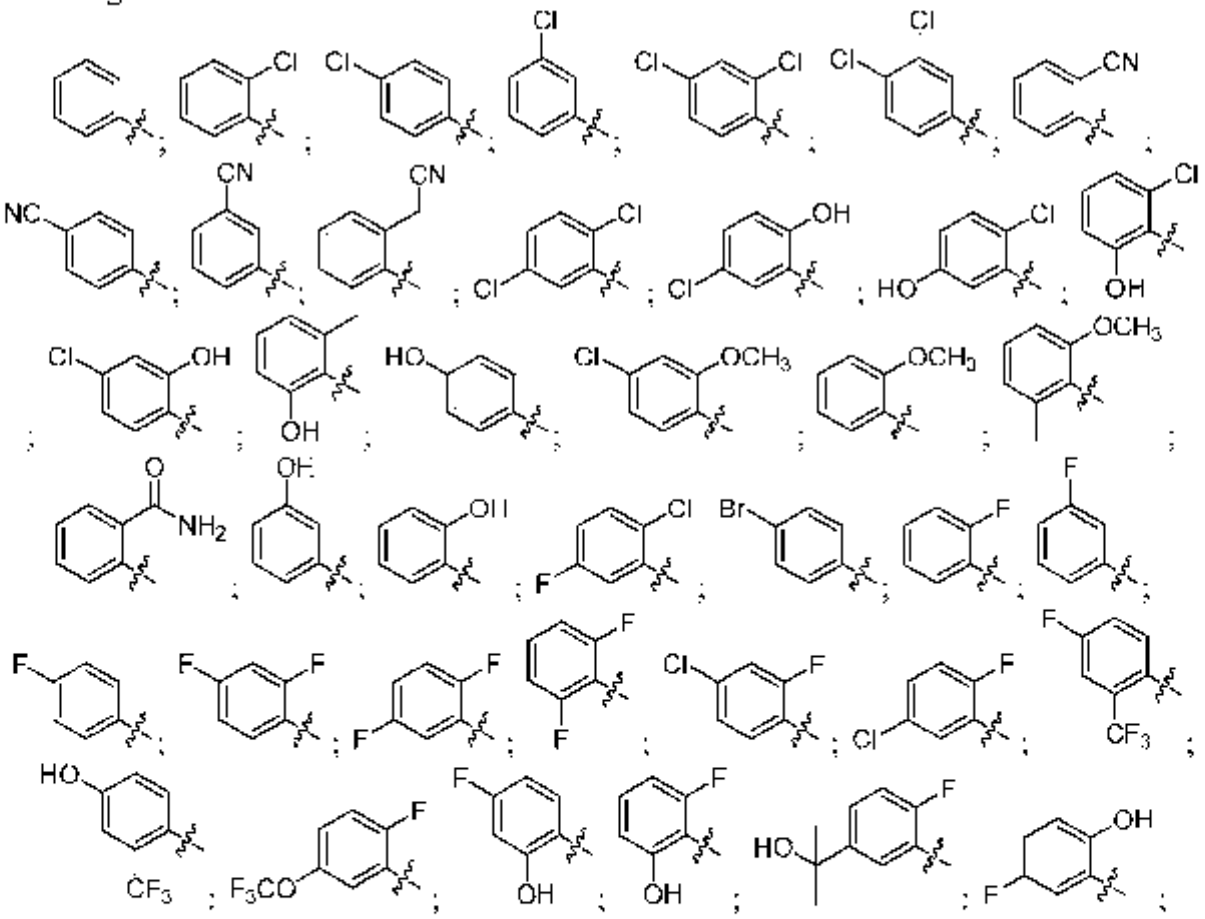
19. The compound of any one of claims 16-18, wherein R^1 is unsubstituted

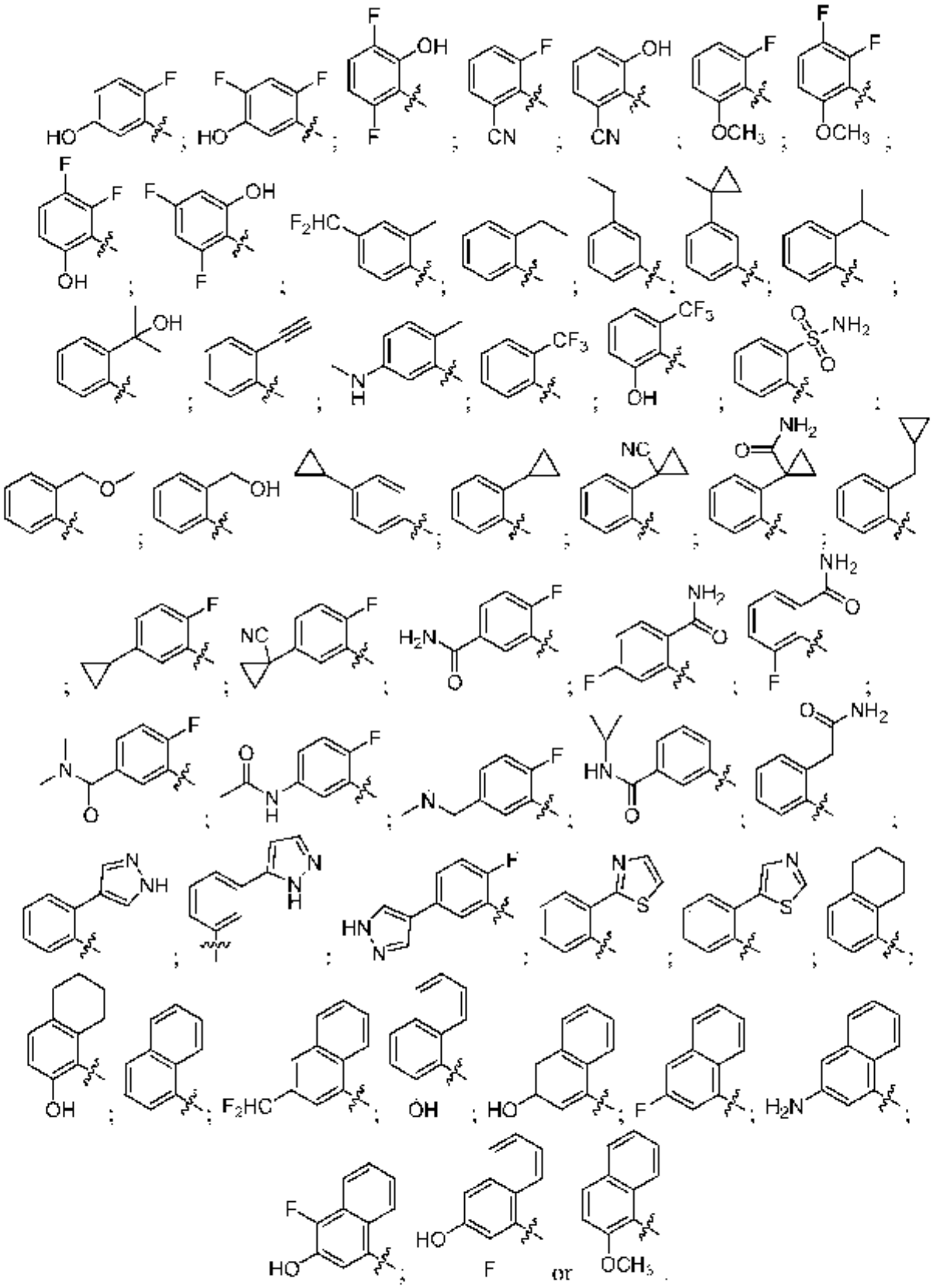
20. The compound of any one of claims 16-18, wherein R^1 is substituted with one or more substituents.

21. The compound of claim 20, wherein the substituents are selected from halo, cyano, cyanoC_1-C_6alkyl, cyanoC_3-C_8cycloalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkylcycloalky, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6haloalkoxy, C_1-C_6alkylaminyl, C_1-C_6alkylcarbonylaminyl, C_1-C_6hydroxylalkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6alkoxyalkyl, aminylsulfone, aminylcarbonyl, aminylcarbonylC_1-C_6alkyl, aminylcarbonylC_3-C_8cycloalkyl, C_1-C_6alkylaminylcarbonyl, C_3-C_8cycloalkylaminylcarbonyl, C_3-C_8cycloalkylalkyl and C_3-C_8cycloalkyl, C_3-C_8fusedcycloalkyl and heteroaryl.

22. The compound of claim 21, wherein the substituents are selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxyl, hydroxylmethyl, methoxy, methoxymethyl, methyl, ethyl, isopropyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, aminylcarbonyl and cyclopropyl.

23. The compound of any one of claims 1-22, wherein R^1 has one of the following structures:





24. The compound of any one of claims 1-15, wherein R^1 is heteroaryl.

25. The compound of claim 24, wherein R^1 comprises oxygen, sulfur, nitrogen or combinations thereof.

26. The compound of claim 24, wherein R^1 is thiophenyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyrimidinyl, benzooxazolyl, benzoisoxazolyl, benzodioxazolyl, benzoimidazolyl, quinolinyl, quinolinonyl, dihydroquinolinonyl, tetrahydroquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, indolinonyl, benzothiophenyl or dihydrobenzodioxinyl.

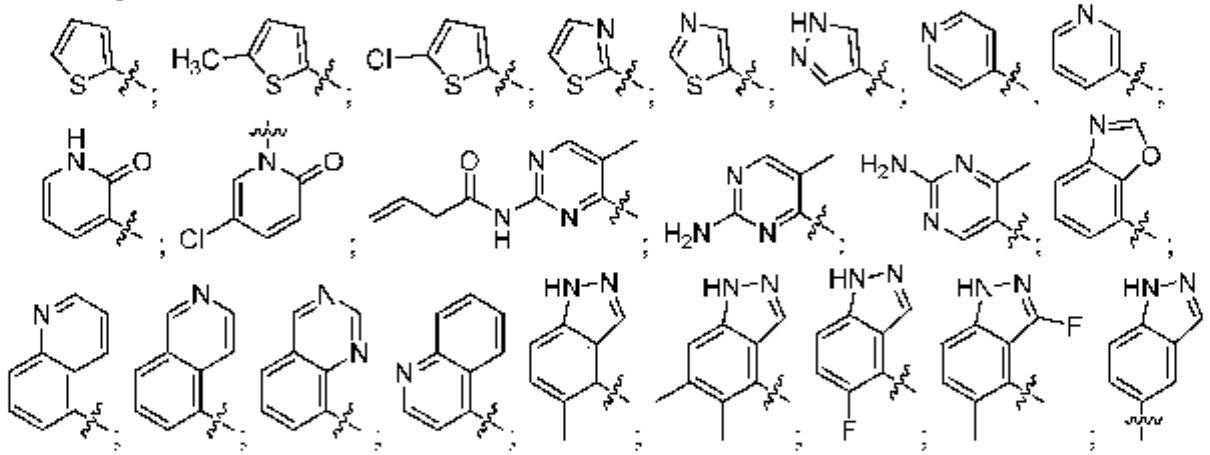
27. The compound of any one of claims 24-26, wherein R^1 is unsubstituted.

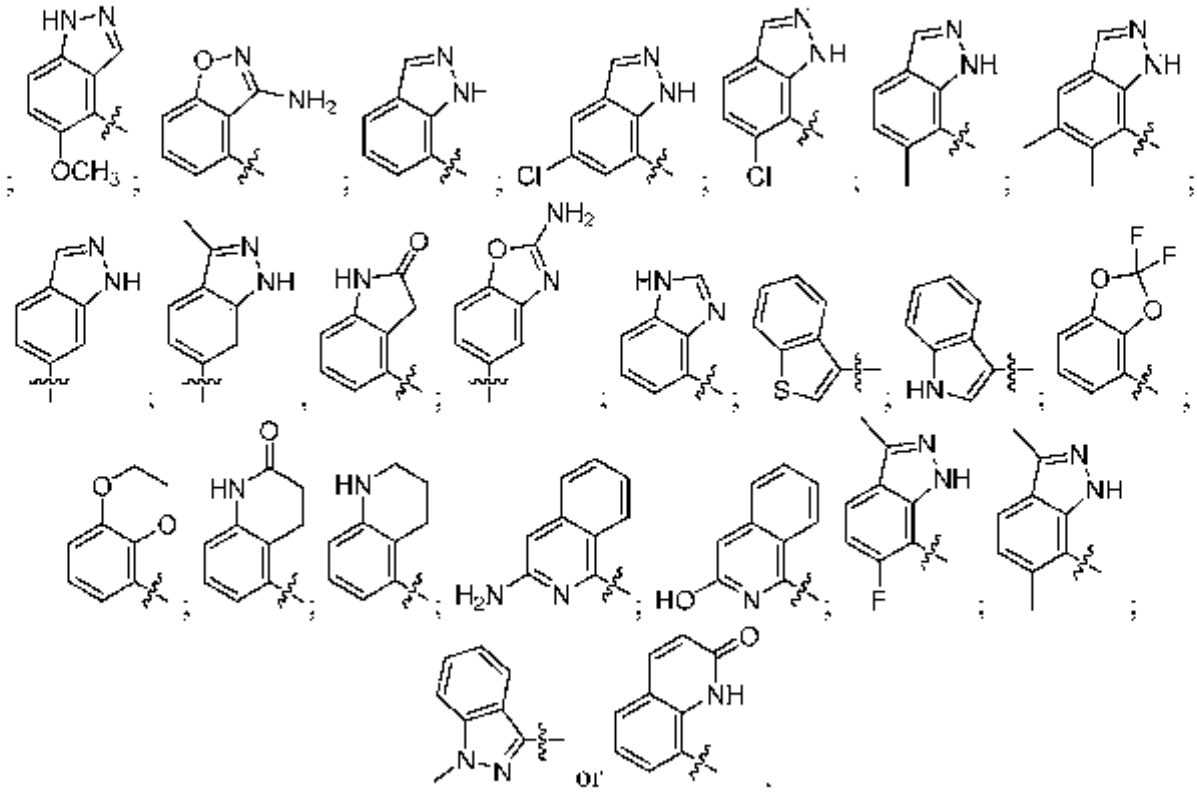
28. The compound of any one of claims 24-26, wherein R^1 is substituted with one or more substituents.

29. The compound of claim 28, wherein the substituents are selected from halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, or C_2-C_6alkenylcarbonylaminyl.

30. The compound of claim 29, wherein the substituents are selected from fluoro, chloro, amino and methyl.

31. The compound of any one of claims 24-30, wherein R^1 has one of the following structures:





32. The compound of any one of claims 1-31, wherein R^{2a} is H.

33. The compound of any one of claims 1-31, wherein R^{2a} is halo.

34. The compound of claim 33, wherein R^{2a} is chloro or fluoro.

35. The compound of any one of claims 1-31, wherein R^{2a} is C_1-C_6alkyl.

36. The compound of any one of claims 1-31, wherein R^{2a} is C_3-C_8 cycloalkyl.

37. The compound of claim 36, wherein R^{2a} is cyclopropyl.

38. The compound of any one of claims 1-37, wherein R^{2b} and R^{2c}, when present, are H.

39. The compound of any one of claims 1-37, wherein R^{2b} and R^{2c}, when present, are each independently halo.

40. The compound of any one of claims 1-37, wherein R^{2b}, when present, is halo.

41. The compound of any one of claims 1-37, wherein R^{2c}, when present, is halo.

42. The compounds of any one of claims 39-41, wherein halo is chloro or fluoro.

43. The compound of any one of claims 5-42, wherein Q is –C(=O)-.

44. The compound of any one of claims 5-42, wherein Q is –S(=O)$_2$-.

45. The compound of any one of claims 5-42, wherein Q is $NR^8C(=O)$-.

46. The compound of any one of claims 5-42, wherein Q is – $NR^8S(=O)_2$-.

47. The compound of any one of claims 45 or 46, wherein R^8 is H.

48. The compound of any one of claims 45 or 46, wherein R^5 is hydroxylalkyl.

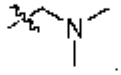
49. The compound of claim 48, wherein hydroxylalkyl is 2-hydroxylalkyl.

50. The compound of any one of claims 5-49, wherein at least one of R^9 or R^{10} is H.

51. The compound of claim 50, wherein each of R^9 and R^{10} are H.

52. The compound of any of one of claims 5-50, wherein R^{10} is alkylaminylalkyl.

53. The compound of claim 52, wherein R^{10} has the following structure:



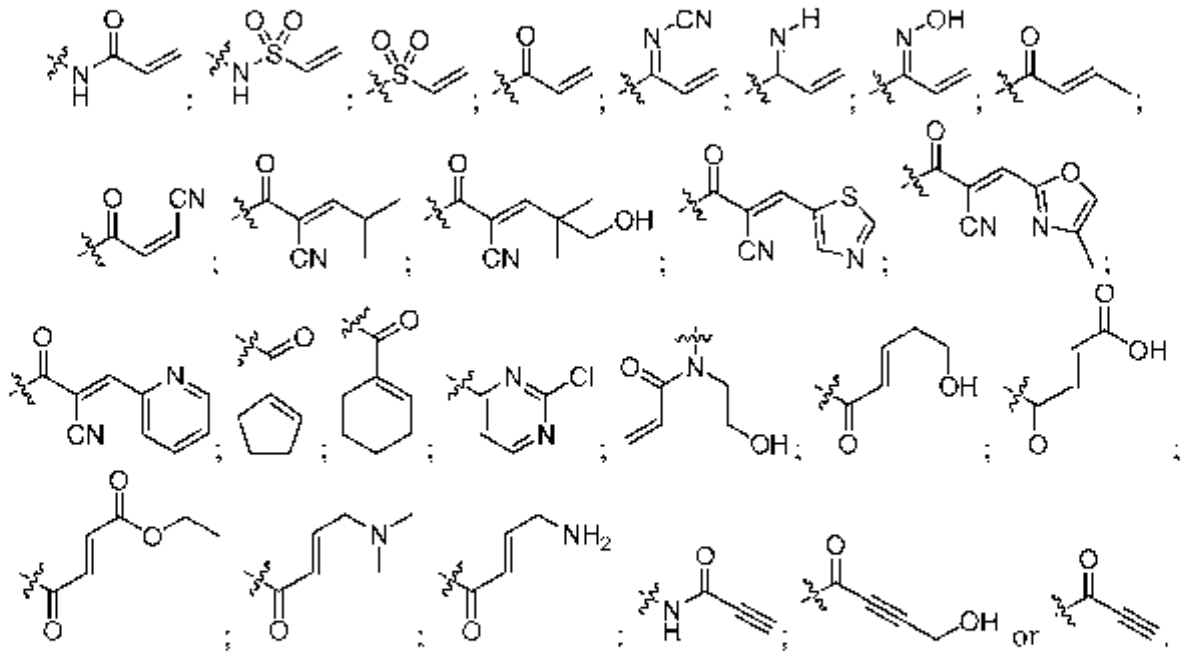
54. The compound of any of one of claims 5-50, wherein R^{10} is hydroxylalkyl.

55. The compound of claim 54, wherein hydroxylalkyl is 2-hydroxylalkyl

56. The compound of any one of claims 5-49, wherein R^9 and R^{10} join to form a carbocyclic ring.

57. The compound of claim 56, wherein the carbocyclic ring is a cyclopentene, cyclohexene or phenyl ring.

58. The compound of any one of claims 1-57, wherein E has one of the following structures:



59. The compound of any one of claims 1-58, wherein L^1 is a bond.

60. The compound of any one of claims 1-58, wherein L^1 is $-NR^7-$.

61. The compound of claim 60, wherein L^1 is –NH-.

62. The compound of any one of claims 1-61, wherein L^2 is a bond.

63. The compound of any one of claims 1-61, wherein L^2 is alkylene.

64. The compound of claim 63, wherein L^2 is $–CH_2-$ or $–CH_2CH_2-$.

65. The compound of any one of claims 1-64, wherein R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} and R^{4b} are H.

66. The compound of any one of claims 1-64, wherein R^{3a} or R^{4a} is aminylcarbonyl.

67. The compound of claim 66, wherein aminylcarbonyl is  .

68. The compound of any one of claims 1-64, wherein R^{3a} or R^{1a} is cyano.

69. The compound of any one of claims 1-68 wherein Z is N.

70. The compound of claim 69, wherein X is N.

71. The compound of claim 69, wherein Y is N.

72. The compound of claim 70, wherein Y is CR^6, wherein R^6 is H and W is CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1.

73. The compound of claim 69, wherein Y is CR^6, wherein R^6 is H, W is CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1 and X is CR^6, wherein R^6 is cyano, methoxy or amino.

74. The compound of claim 73, wherein X is CR^6 and R^6 is cyano.

75. The compound of claim 71, wherein W is CR^6, wherein R^6 is a bond to L^1 and X is CR^6, wherein R^6 is H.

76. The compound of claim 1, wherein Z is a bond.

77. The compound of claim 1 or 76, wherein Y is NR^5.

78. The compound of claim 77, wherein R^5 is H.

79. The compound of claim 1, wherein X or Y is CR^6.

80. The compound of claim 79, wherein R^6 is cyano, methoxy or amino.

81. The compound of claim 1, wherein the compound is selected from a compound in Table 1.

82. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-81 and a pharmaceutically acceptable carrier.

83. The pharmaceutical composition of claim 82, wherein the pharmaceutical composition is formulated for oral administration.

84. The pharmaceutical composition of claim 83, wherein the pharmaceutical composition is formulated for injection.

85. A method for treatment of cancer, the method comprising administering an effective amount of the pharmaceutical composition of claim 82 to a subject in need thereof.

86. The method of claim 85, wherein the cancer is mediated by a KRAS G12C, HRAS G12C or NRAS G12C mutation.

87. The method of claim 85, wherein the cancer is a hematological cancer, pancreatic cancer, MYH associated polyposis, colorectal cancer or lung cancer.

88. A method for regulating activity of a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein, the method comprising reacting the KRAS G12C mutant protein with the compound of any one of claims 1-81.

89. A method for inhibiting proliferation of a cell population, the method comprising contacting the cell population with the compound of any one of claims 1-81.

90. The method of claim 89, wherein inhibition of proliferation is measured as a decrease in cell viability of the cell population.

91. A method for treating a disorder mediated by a KRAS G12C, HRAS G12C or NRAS G12C mutation in a subject in need thereof, the method comprising:

determining if the subject has a KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation; and

if the subject is determined to have the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutation, then administering to the subject a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of claim 82.

92. The method of claim 91 wherein the disorder is a cancer.

93. The method of claim 92, wherein the cancer is a hematological cancer, pancreatic cancer, MYH associated polyposis, colorectal cancer or lung cancer.

94. A method for preparing a labeled KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant protein, the method comprising reacting the KRAS, HRAS or NRAS G12C mutant with a compound of any one of claims 1-81, to result in the labeled KRAS, HRAS or NRAS G12C protein.

95. A method for inhibiting tumor metastasis, the method comprising administering an effective amount of the pharmaceutical composition of claim 82 to a subject in need thereof.

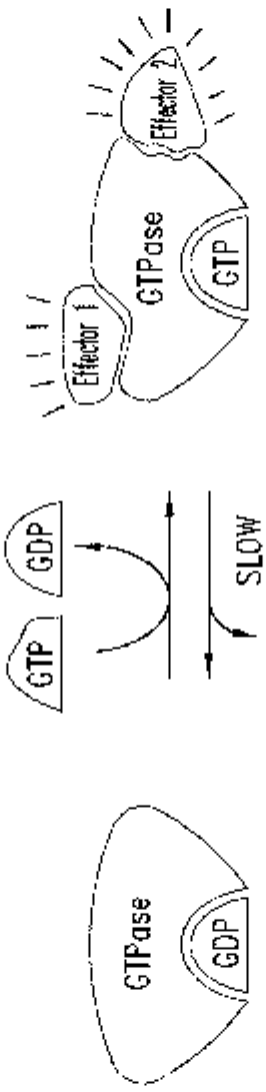

Effector 2
GTPase
GTP
Effector 1
GTP
GDP
SLOW
PO_4^{2-}
GTPase
GDP

FIG. 1

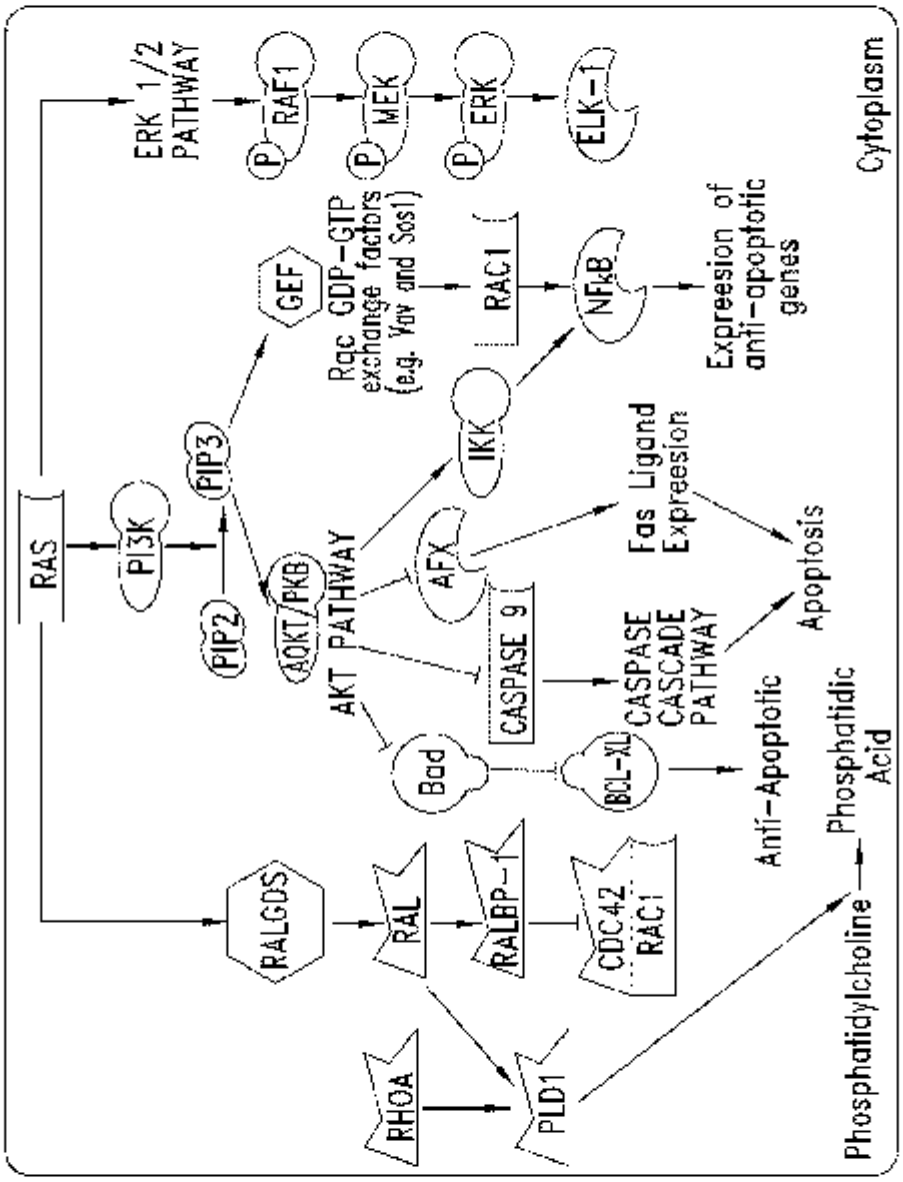

ERK 1/2 PATHWAY
RAS
PI3K
PIP3
PIP2
GEF
Rac GDP-GTP exchange factors (e.g. Vav and Sos1)
RAC1
NFkB
Expression of anti-apoptotic genes
P RAF1
P MEK
P ERK
ELK-1
AKT/PKB
AKT PATHWAY
IKK
AFX
Fas Ligand Expression
CASPASE 9
CASPASE CASCADE PATHWAY
Apoptosis
Bad
BCL-XL
Anti-Apoptotic
RALGDS
RAL
RALBP-1
CDC42
RAC1
RHOA
PLD1
Phosphatidylcholine
Phosphatidic Acid
Cytoplasm

FIG. 2

Oncogene	Tumor Type	Cumulative Mutation Frequency (All Tumors)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% Melanoma	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3kα	25% Breast; 25% Endometrial; 15% CRC	15–20%
K-Ras	>80% Pancreatic; >40% colon >20% lung	~20%

FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/060036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/94 C07D403/12 C07D215/46 C07D215/54 C07D231/56
C07D401/04 C07D401/12 C07D403/04 C07D403/10 C07D237/28
C07D409/04 C07D409/14 C07D417/10 A61K31/517 A61P35/00

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/269244 A1 (PETTER RUSSELL C [US] ET AL) 3 November 2011 (2011-11-03)	1-87,89, 90,92, 93,95
Y	Compounds of formula XXV, specifically XXV-1 and XXV-4; page 97 - page 98; claims	88,91,94
Y	US 2003/022344 A1 (WILLIAMS ROGER [GB] ET AL) 30 January 2003 (2003-01-30) paragraph [0026]; claim 17	88,91,94

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
10 December 2014	17/12/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stroeter, Thomas

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOBODA ANDREY ET AL: "A gene expression signature of RAS pathway dependence predicts response to PI3K and RAS pathway inhibitors and expands the population of RAS pathway activated tumors", BMC MEDICAL GENOMICS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 3, no. 1, 30 June 2010 (2010-06-30), page 26, XP021082963, ISSN: 1755-8794, DOI: 10.1186/1755-8794-3-26 page 1, left-hand column - page 2, left-hand column, paragraph 1	88,91,94
Y	MASANOBU TSUBAKI ET AL: "Reduction of metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse osteosarcoma by YM529/ONO-5920-induced blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathway", TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 259, no. 3, 25 January 2012 (2012-01-25), pages 402-410, XP028467612, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1016/J.TAAP.2012.01.024 [retrieved on 2012-02-03] abstract	88,91,94
Y	LIU B ET AL: "Polygonatum cyrtonema lectin induces murine fibrosarcoma L929 cell apoptosis and autophagy via blocking Ras-Raf and PI3K-Akt signaling pathways", BIOCHIMIE, MASSON, PARIS, FR, vol. 92, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1934-1938, XP027543604, ISSN: 0300-9084 [retrieved on 2010-08-14] page 1934, right-hand column, paragraph 2	88,91,94
A	STÉPHANE PÉDEBOSCQ ET AL: "Synthesis and evaluation of apoptosis induction of thienopyrimidine compounds on KRAS and BRAF mutated colorectal cancer cell lines", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 20, no. 22, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 6724-6731, XP055093705, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2012.09.034 the whole document	1-95

-/--

1

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KELLY J ET AL: "SYNTHESIS OF ISOMERIC 3-PIPERIDINYL AND 3-PYRROLIDINYL BENZO not 5,6 3/4 CYCLOHEPTA not 1,2-B 3/4 PYRIDINES: SULFONAMIDO DERIVATIVES AS INHIBITORS AS RAS PRENYLATION", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 6, no. 6, 1 January 1998 (1998-01-01) , pages 673-686, XP000881133, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(98)00026-1 the whole document ----	1-95
X,P	WO 2013/155223 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; OSTREM JONATHAN [US]; PETERS ULF [US]; SHOKAT KE) 17 October 2013 (2013-10-17) claims ----	1-95

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/060036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011269244 A1	03-11-2011	AU 2010339456 A1	05-07-2012
		CA 2785738 A1	07-07-2011
		CN 102812167 A	05-12-2012
		EP 2519664 A1	07-11-2012
		JP 2013516422 A	13-05-2013
		KR 20130067487 A	25-06-2013
		RU 2012132473 A	10-02-2014
		SG 181965 A1	30-08-2012
		TW 201134825 A	16-10-2011
		US 2011269244 A1	03-11-2011
		WO 2011082285 A1	07-07-2011
US 2003022344 A1	30-01-2003	NONE	
WO 2013155223 A1	17-10-2013	NONE	

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2014/060036

Liansheng LI
13569 Arroyo Dale Lane
San Diego,
California 92130
Estados Unidos

Jun FENG
6160 Quail Run Street
San Diego,
California 92130
Estados Unidos

Tao WU
2355 Terraza Guitara
Carlsbad,
California 92009
Estados Unidos

Pingda REN
5534 Havenridge Way
San Diego,
California 92130
Estados Unidos

Yi LIU
4841 Barlows Landing Cove
San Diego,
California 92130
Estados Unidos

Yuan LIU
3871 Camino Lindo
San Diego,
California 92122
Estados Unidos

Yun Oliver LONG
10763 Santa Tomasa Avenue
San Diego,
California 92127
Estados Unidos

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2016/000031**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ARAXES PHARMA LLC**
Dirección: 11119 North Torrey Pines Road, Suite 125 La Jolla, California 92037 (US)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2014/060036 Fecha Octubre 10, 2014

Publicación Internacional No. WO2015/054572 Fecha Abril 16 , 2015

6

Título (54) **INHIBIDORES DE KRAS G12C**

Clasificación Internacional (51) C07D 239/94, C07D 403/12, C07D 215/46, C07D 215/54, C07D 231/56, C07D 401/04, C07D 401/12, C07D 403/04, C07D 403/10, C07D 237/28, C07D 409/04, C07D 409/14, C07D 417/10, A61K 31/517, A61P 35/00.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Octubre 10, 2013	61/889,460
US	Agosto 07, 2014	62/034,619
US	Septiembre 18, 2014	62/052,366
JO	Octubre 09, 2014	289/2014
TW	Octubre 09,2014	103135318

9

Comprobante de pago No. 14- **Fecha** _____

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones. Bajo la regla 4.17. (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario IB 306.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

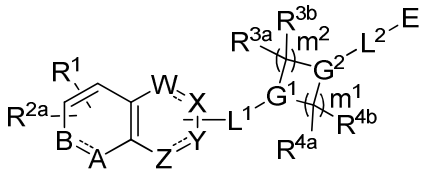
Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutante G12C. Los compuestos tienen la estructura siguiente (I):



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, profármaco o estereoisómero de la misma, en donde R^1, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G^1, G^2, L^1, L^2, m^1, m^2, A, B, W, X y, Z y E corresponden a la definición establecida en el presente documento. Se proporcionan también métodos vinculados con la preparación y el uso de los compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para modular la actividad de la proteína KRAS mutante G12C para el tratamiento de trastornos, como por ejemplo, el cáncer.

Oncogén	Tipo de Tumor	Frecuencia de Mutación Acumulada (Todos los Tumores)
Bcr–Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B–Raf	66% Melanoma	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3kα	25% Mama; 25% Endometrial; 15% CRC	15–20%
K–Ras	>80% Pancreático; >40% colon >20% pulmón	~20%

FIG. 3

ERK 1/2
TRAYECTORIA
RAS
PI3K
PIP3
PIP2
AQKT/PKB
GEF
Factores de intercambio
Rac GDP-GTP
(por ejemplo Vav y Sos1
RAC1
IKK
NFkB
Expresión de genes
anti-apoptóticos
TRAYECTORIA AKT
AFX
Malo
CASPASA 9
BCL-XL
TRAYECTORIA
DECASCADA
DECASPASA
Expresión del
Ligando Fas
Apoptósis
Anti-Apoptótico
RALGDS
RAL
RALBP-1
CDC42
RAC1
RHOA
PLD1
Ácido
Fosfatídico
Fosfatidilcolina
Citoplasma
P
RAF1
MEK
ERK
ELK-1

FIG. 2

FIG. 1