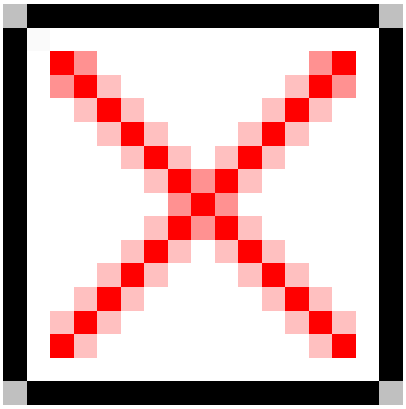
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	15 309269 0000 0000	2015-12-29 08:28:49	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 386
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	140429	$ 594700	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)
	COMPUESTOS DE TETRAHIDROCARBAZOL Y CARBAZOL CARBOXAMIDA SUSTITUIDOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY	**Dirección Electrónica:**	notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com
	Dirección:	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - PRINCETON
	Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA	
☒ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT	
☐ PASAPORTE			
Número:	34904-		

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY	EE	34904

4	**Datos del Inventor**			
	Nombre:	Joseph A. TINO	**Dirección Electrónica:**	notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com
	Dirección:	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - PRINCETON
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** -			

5	**Inventor(es)**	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	TINO Joseph A.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	SRIVASTAVA Anurag S.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	KO Soo Sung	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

4.	GALELLA Michael A.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	LANGEVINE Charles M.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	DELUCCA George V.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7.	LIU Qingjie	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
8.	BATT Douglas G.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9.	WATTERSON Scott Hunter	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
10.	SHI Qing	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
11.	BERTRAND Myra Beaudoin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	DELAWARE	HOCKESSIN	7 Aston Circle Hockessin, Delaware 19707
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	BROOKLYN	580 Flatbush Avenue, 1M Brooklyn, New York 11225

6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**			
	Nombre:	ALVARO JOSE CORREA ORDOÑEZ	**Dirección Electrónica:**	Notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com
	Dirección:	Avda 82 No. 10- 62 piso 5	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
	Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 79143366-			
	Presentación de Poder			

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/US2014/043978	**Fecha Solicitud:**	25/06/2014
Número Publicacion:	WO/2014/210085	**Fecha Publicacion:**	31/12/2014

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/839,141	25/06/2013

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	13	**Pago Reivindicaciones:**	Si	

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

COMPUESTOS DE TETRAHIDROCARBAZOL Y CARBAZOL CARBOXAMIDA SUSTITUIDOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención generalmente se refiere a compuestos de tetrahidrocarbazol y carbazol carboxamida sustituidos útiles como inhibidores de cinasa, incluidos la modulación de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) y otras cinasas de la familia Tec, tal como Itk. En la presente se proporcionan compuestos de tetrahidrocarbazol y carbazol carboxamida sustituidos, composiciones que comprenden estos compuestos y métodos de uso. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasa y métodos para inhibir la actividad de cinasas, que incluyen las cinasas Btk y otras cinasas de la familia Tec, tales como Itk, en un mamífero.

Las proteína cinasas, la familia más amplia de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. Btk es un miembro de la familia Tec de tirosinas cinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de linfocitos B, y de la activación madura de los linfocitos B, así como de la señalización y la supervivencia.

La señalización del linfocito B mediante el

receptor del linfocito B (BCR) ocasiona una amplia gama de resultados biológicos, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo de los linfocitos B. La magnitud y la duración de las señales del BCR deben estar reguladas de forma precisa. La señalización anómala mediada por BCR puede provocar la activación desregulada de linfocitos B y/o la formación de auto-anticuerpos patogénicos que ocasionan múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de Btk en humanos da como resultado agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Esta enfermedad está asociada a la maduración de linfocitos B deficiente, la producción de inmunoglobulina disminuida, las respuestas inmunoindependientes de linfocitos T comprometidos y la atenuación marcada de la señal de calcio sostenida ante la estimulación de BCR.

La prueba del rol de la Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias se estableció en modelos de ratones con deficiencia de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos de murinas estándares de lupus eritematoso sistémico (SLE), la deficiencia de Btk demostró dar como resultado una mejora marcada de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones con deficiencia de Btk también son resistentes a desarrollar artritis inducida por colágeno y son menos susceptibles a la artritis inducida por *Staphylococcus*.

Existe amplia evidencia que sustenta el rol de los linfocitos B y el sistema inmunitario humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La terapéutica basada en proteínas (tal como RITUXAN®) desarrollada para disminuir los linfocitos B, representan un importante enfoque para el tratamiento de una cantidad de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Debido al rol de la Btk en la activación de los linfocitos B, los inhibidores de la Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por linfocitos B (tal como la producción de auto-anticuerpos).

La Btk también se expresa en mastocitos y monocitos y demostraron ser importantes para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones está asociada a la activación deficiente de mastocitos mediada por IgE (disminución marcada de TNF-alfa y liberación de otra citocina inflamatoria), mientras que la deficiencia de Btk en los seres humanos está asociada a la producción ampliamente reducida de TNF-alfa por los monocitos activados.

De este modo, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que incluyen, entre otras: SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS),

rechazo al trasplante, diabetes tipo 1, nefritis membranosa, enfermedad intestinal inflamatoria, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré), pénfigo vulgar y asma.

Además, se informó que la Btk desempeña un rol en el control de la supervivencia del linfocito B en ciertos tipos de cáncer de linfocitos B. Por ejemplo, se demostró que la Btk es importante en la supervivencia de células de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B BCR-Abl-positivo. Así, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento de la leucemia y el linfoma de linfocitos B.

En función de las numerosas condiciones contempladas para beneficiarse mediante el tratamiento que incluye la modulación de proteínas cinasas, resulta inmediatamente evidente que los nuevos compuestos capaces de modular proteínas cinasas, tal como Btk, y los métodos para usar estos compuestos podrían proporcionar beneficios terapéuticos considerables a una amplia variedad de pacientes.

La patente estadounidense N.° 8,084,620 y WO

2011/159857 describen compuestos de carboxamida tricíclicos útiles como inhibidores de cinasa, incluida la modulación de Btk y otras cinasas de la familia Tec.

Aún es necesario obtener compuestos que sean útiles como inhibidores de Btk y, al mismo tiempo, tengan selectividad sobre la tirosina cinasa Jak2. Además, existe la necesidad de obtener compuestos útiles como inhibidores de Btk que tengan selectividad sobre la tirosina cinasa Jak2 y también tengan potencia mejorada en el ensayo de expresión CD69 de BCR estimulado de sangre entera.

Los solicitantes descubrieron compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de Btk. Además, los solicitantes descubrieron compuestos que tienen actividad como inhibidores de Btk y son selectivos de tirosina cinasa Jak2. Además, los solicitantes descubrieron compuestos que tienen actividad como inhibidores de Btk, son selectivos de la tirosina cinasa Jak2 y tienen potencia mejorada en el ensayo de sangre de expresión CD69 estimulado por BCR. Estos compuestos se proporcionan por ser de utilidad como compuestos farmacéuticos con valores deseables de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad, que son importantes para su accesibilidad a fármacos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de

tetrahidrocarbazol y carbazol sustituidos, que son útiles como inhibidores de Btk, así como también para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluidos los profármacos de estas.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La presente invención también proporciona un método para inhibir la actividad de Btk, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de la Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un método para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de la Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades proliferativas, tal como cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de la Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociados a la actividad de Btk, en donde el método comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de la

Fórmula (I).

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para usar en la terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones relacionadas con Btk, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos de la Fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento, la prevención o la cura de varias afecciones relacionadas con Btk. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

Estas y otras características de la invención se explicarán en más detalle a lo largo de la descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra con referencia a las figuras adjuntas que se describen a continuación.

La Figura 1 muestra la estereoquímica absoluta del solvato del ácido diacético del Intermediario 30.

La Figura 2 muestra la estereoquímica absoluta del Intermediario 35.

La Figura 3 muestra la estereoquímica absoluta del metanolato del Ejemplo 2, Forma cristalina M-1.

La Figura 4 muestra la estereoquímica absoluta del metanolato del Ejemplo 11, Forma cristalina M-1.

La Figura 5 muestra la estereoquímica absoluta del dimetanolato del Ejemplo 28, Forma cristalina M2-1.

La Figura 6 muestra la estereoquímica absoluta del dimetanolato del Ejemplo 33, Forma cristalina M2-1.

La Figura 7 muestra los patrones de PXRD experimentales y simulados a temperatura ambiente (radiación Cu Kα λ = 1.5418 Å) del Ejemplo 11 monohidrato, Forma cristalina H-1.

La Figura 8 muestra el patrón de PXRD simulado a temperatura ambiente (radiación Cu Kα λ = 1.5418 Å) de la Forma cristalina N-2 del Ejemplo 11.

La Figura 9 muestra los patrones de PXRD

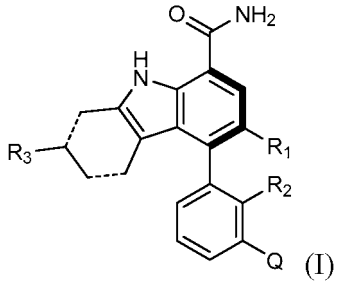
experimentales y simulados a temperatura ambiente (radiación Cu Kα λ = 1.5418 Å) del metanolato del Ejemplo 11, Forma cristalina M-1.

La Figura 10 muestra el patrón de PXRD simulado a 173 K(radiación Cu Kα λ = 1.5418 Å) del dimetanolato del Ejemplo 28, Forma cristalina M2-1.

La Figura 11 muestra el patrón de PXRD experimental a temperatura ambiente y el patrón de PXRD simulado a 173 K (radiación Cu Kα λ = 1.5418 Å) del dimetanolato del Ejemplo 33, Forma cristalina M2-1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I):

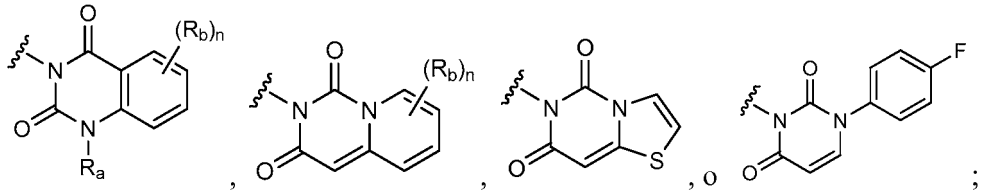


(I)

en donde:

las dos líneas punteadas representan dos enlaces simples o dos enlaces dobles;

Q es:



, , , o ;

R_1 es F, Cl, -CN o $-CH_3$;

R_2 es Cl o $-CH_3$;

R_3 es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$;

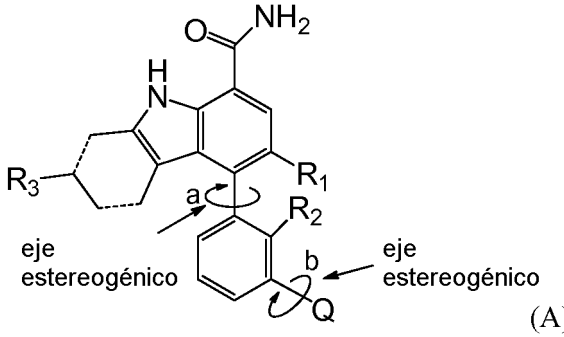
R_a es H o $-CH_3$;

cada Rb es independientemente F, Cl, $-CH_3$ y/o $-OCH_3$; y

n es 0, 1 ó 2.

Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación entorpecida alrededor de un eje de enlace simple, en donde la barrera rotacional es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los isómeros rotacionales individuales. (LaPlante et al., *J. Med. Chem.*, 54, 7005-7022 (2001)).

Los compuestos de la Fórmula (A):

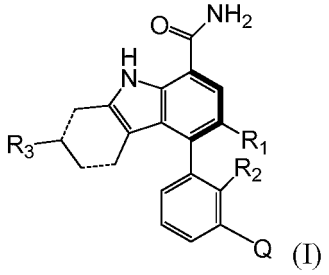


(A)

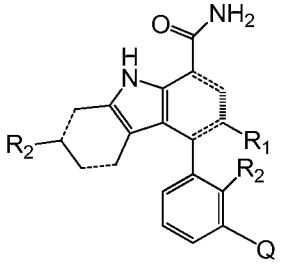
tienen dos ejes estereogénicos: el enlace (a) entre el grupo tetrahidrocarbazol/carbazol tricíclico y el grupo fenilo; y el enlace (b) entre el grupo diona heterocíclico asimétrico Q y el grupo fenilo. Debido a la naturaleza no simétrica de las sustituciones en los anillos conectados mediante los enlaces simples a y b, y debido a la rotación limitada alrededor de estos enlaces provocada por la

inhibición estérica, los compuestos de la Fórmula (A) pueden formar isómeros rotacionales. Si las barreras de energía rotacional son lo suficientemente altas, las rotaciones entorpecidas alrededor del enlace (a) y/o del enlace (b) se producen a tasas que son lo suficientemente lentas como para permitir el aislamiento de los atropisómeros separados como diferentes compuestos. Por ende, los compuestos de la Fórmula (A) pueden formar cuatro isómeros rotacionales que, en ciertas condiciones, tal como cromatografía en una fase estacionaria quiral, se pueden separar en atropisómeros individuales. En solución, los compuestos de la Fórmula (A) se pueden proporcionar como una mezcla de cuatro diastereómeros, o mezclas de dos pares de diastereómeros, o atropisómeros simples.

Para los compuestos de la Fórmula (A), el par de isómeros rotacionales formado mediante rotación entorpecida alrededor del eje estereogénico (a) se puede representar mediante los compuestos de la Fórmula (I) y la Formula (B) que tienen las estructuras:



(I)



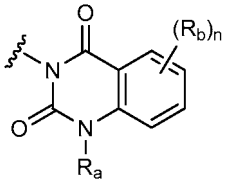
(B).

Se descubrió que los compuestos de la Fórmula (I) y

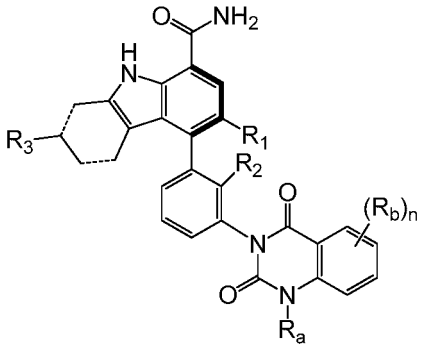
los compuestos de la Fórmula (B) eran separables y estables en solución a temperatura ambiente y fisiológica. Además, los isómeros rotacionales se forman mediante rotación entorpecida alrededor del eje estereogénico (b). Se descubrió también que estos dos atropisómeros de los compuestos de la Fórmula (I) eran separables y estables en solución a temperatura ambiente y fisiológica.

Los compuestos quirales, tales como los compuestos de la Fórmula (A), se pueden separar mediante diversas técnicas, incluida la Cromatografía de Fluido Supercrítico (SFC). SFC, que es una forma de HPLC de fase normal, es una técnica de separación que usa fluido CO_2 super/subcrítico y modificadores orgánicos polares, por ejemplo, alcoholes, como fases móviles. (White et al., *J. Chromatography A*, 1074: 175-185 (2005)).

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde Q es

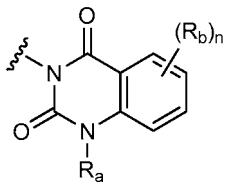


pueden estar representados por la estructura de la Fórmula (II):

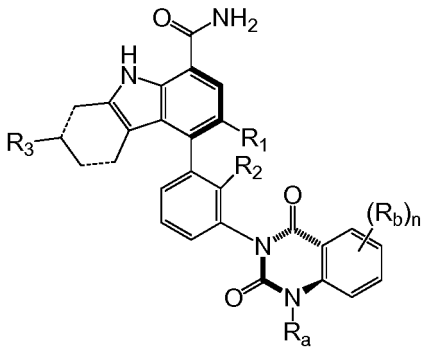


(II).

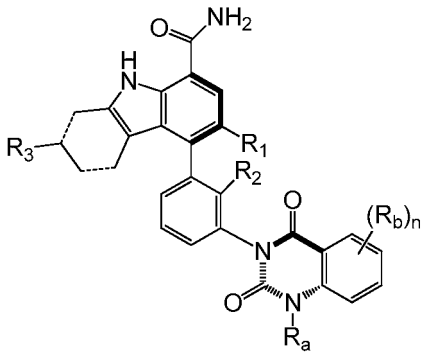
Los cuatro isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (A) en donde Q es



pueden estar representados por los compuestos de la Fórmula (II) que tienen las estructuras de la Fórmula (II-1) y (II-2):

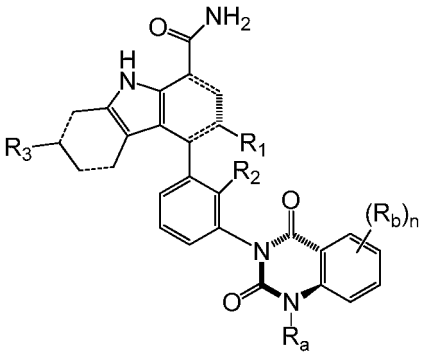


(II-1)

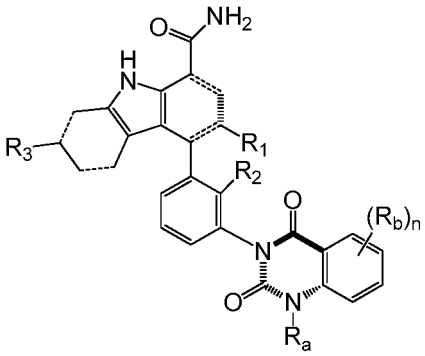


(II-2)

y los compuestos de la Fórmula (B) que tienen las estructuras de la Fórmula (B-1) y (B-2):

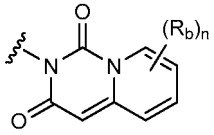


(B-1)

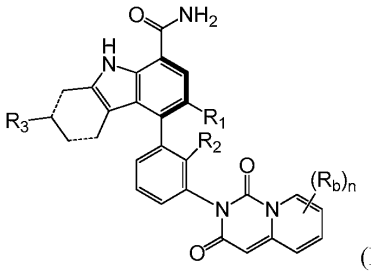


(B-2).

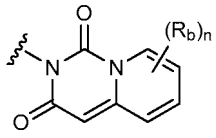
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde Q es

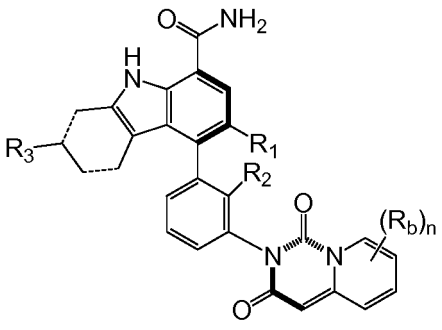


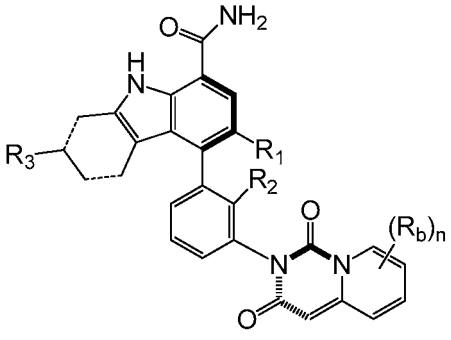
pueden estar representados por la estructura de la Fórmula (III):


(III).

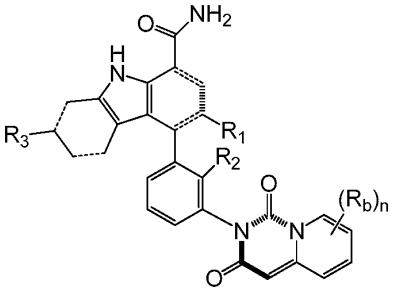
Los cuatro isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (A) en donde Q es

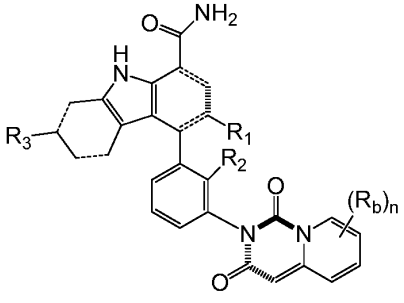

pueden estar representados por los compuestos de la Fórmula (III) que tienen las estructuras de las Fórmulas (III-1) y (III-2):


(III-1)

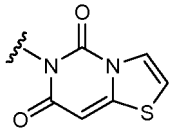

(III-2)

y los compuestos de la Fórmula (B) que tienen las estructuras de las Fórmulas (B-3) y (B-4):

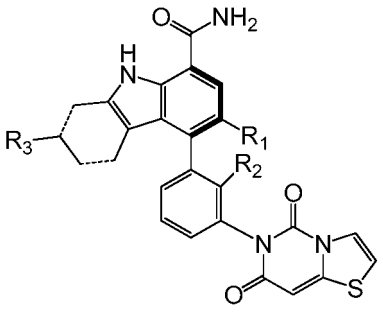

(B-3)


(B-4).

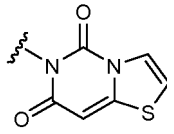
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde Q es

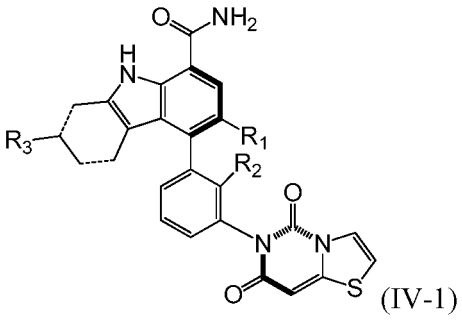

pueden estar representados por la estructura de la

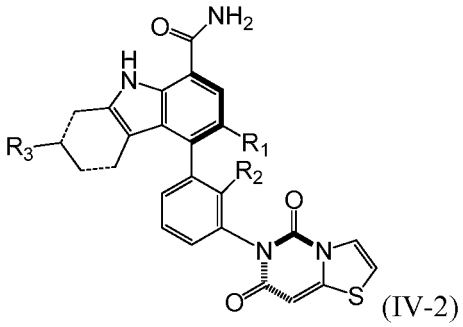
Fórmula (IV):


(IV).

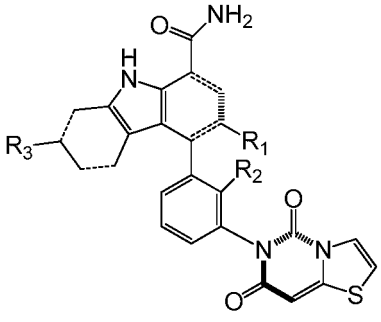
Los cuatro isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (A) en donde Q es

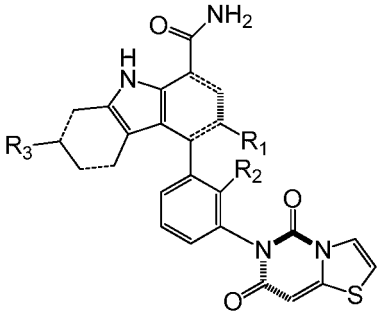
 pueden estar representados por los compuestos de la Fórmula (IV) que tienen las estructuras de las Fórmulas (IV-1) y (IV-2):


(IV-1)

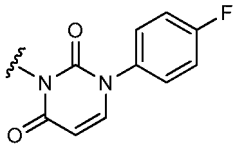

(IV-2)

y los compuestos de la Fórmula (B) que tienen las estructuras de las Fórmulas (B-5) y (B-6):

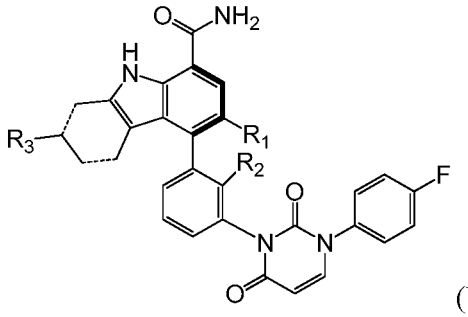

(B-5)


(B-6).

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde Q es

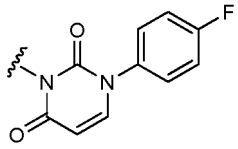


pueden estar representados por la estructura de la Fórmula (V):

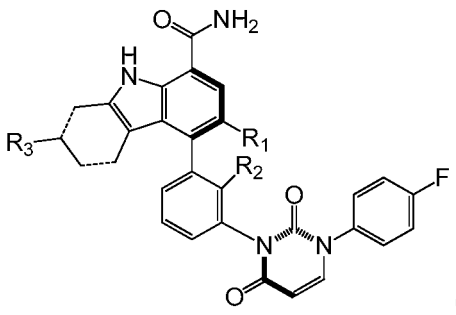


(V).

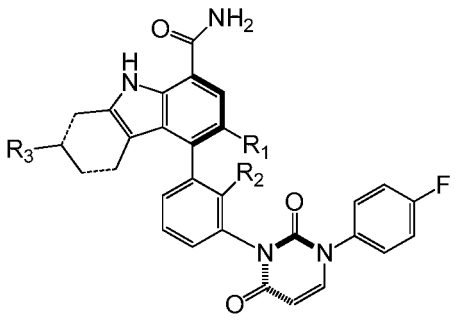
Los cuatro isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (A) en donde Q es



pueden estar representados por los compuestos de la Fórmula (V), que tienen las estructuras de la Fórmula (V-1) y (V-2):



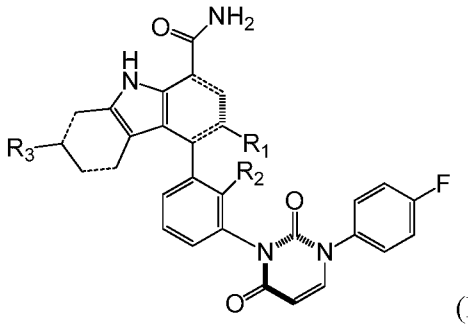
(V-1)



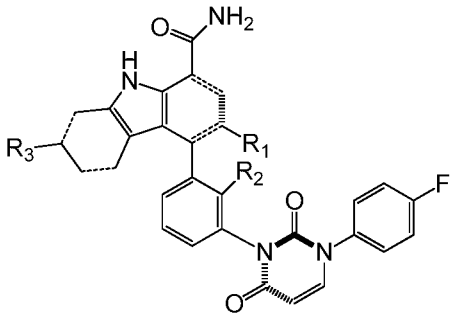
(V-2)

y los compuestos de la Fórmula (B) que tienen las

estructuras de la Fórmula (B-7) y (B-8):



(B-7)



(B-8).

Las configuraciones espaciales absolutas de los atropisómeros se pueden determinar mediante cristalografía de rayos X de un solo cristal.

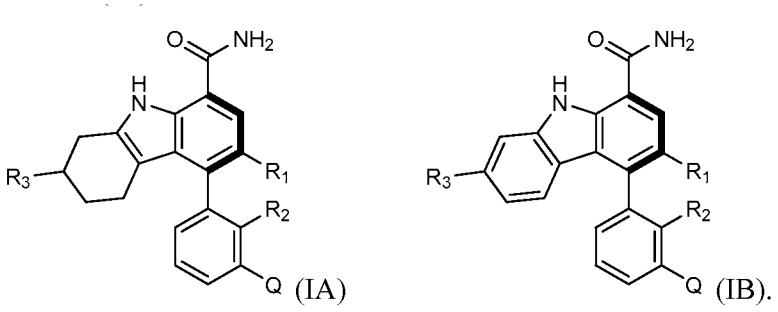
Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden proporcionar como atropisómeros individuales o como mezclas que comprenden los dos atropisómeros de la Fórmula (I) en cualquier proporción. La mezcla de los dos atropisómeros de la Fórmula (I) puede contener, opcionalmente, uno o los dos atropisómeros de la Fórmula (B) en cualquier proporción.

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es F, Cl o $-CH_3$ corresponden al (R)-atropisómero con respecto al eje estereogénico formado por el enlace (a). Los compuestos de la Fórmula (B) en donde R_1 es F, Cl, o $-CH_3$ corresponden al (S)-atropisómero con respecto al eje estereogénico formado por el enlace (a).

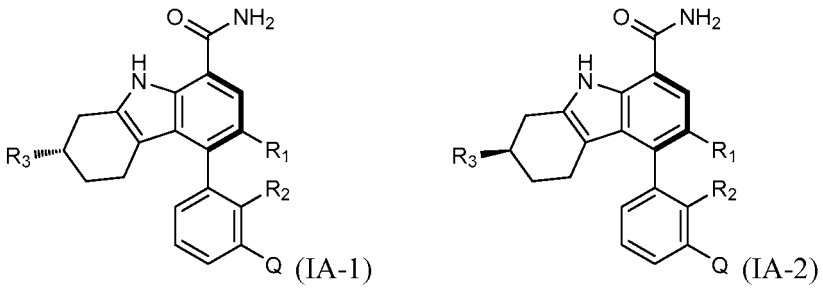
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es -CN corresponden al (S)-atropisómero con respecto al eje estereogénico formado por el enlace (a). Los compuestos de la Fórmula (B) en donde R_1 es -CN corresponden al (R)-

atropisómero con respecto al eje estereogénico formado por el enlace (a).

Como se usa en la presente, la frase "dos líneas punteadas representan dos enlaces simples o dos enlaces dobles" se refiere a los compuestos de las Fórmulas (A), (B), (I), (II), (III), (IV) y (V) en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces simples o las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces dobles. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces simples, son compuestos de tetrahidrocarbazol que tienen la estructura de la Fórmula (IA); y los compuestos de la Fórmula (I) en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces dobles, son compuestos de carbazol que tienen la estructura de la Fórmula (IB):

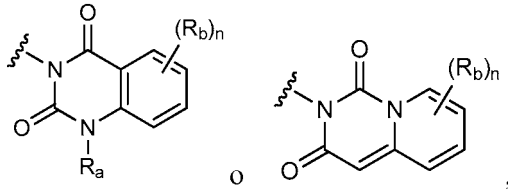


Los compuestos de tetrahidrocarbazol representados por la Fórmula (IA) también tienen un centro quiral en el átomo de carbono al cual el sustituyente R^3 está unido, y de este modo, pueden existir como isómeros S y R en este centro quiral.



Estos isómeros son separables y estables. Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (IA) con el centro quiral de carbono al que se une el sustituyente R^3, como el isómero S. Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (IA) con el centro quiral de carbono al que se une el sustituyente R^3, como el isómero R.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$; y R_1, R_2 y Q se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen los compuestos en donde Q es:



, y R_a, R_b y n se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, también se incluyen los compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (II), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$; y R_1, R_2, R_a, R_b y n se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen los compuestos en donde R_a es $-CH_3$, incluido $-CD_3$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (III), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$; y R_1, R_2, R_b y n se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen los compuestos en donde cada R_b es independientemente F o Cl.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (IV), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$; y R_1 y R_2 se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_1 es F, Cl o $-CH_3$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (V), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$; y R_1 y R_2 se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_1 es F, Cl o $-CH_3$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es F. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es Cl. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es F o Cl. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula

(I) en donde R_1 es $-CH_3$. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es -CN. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es F, Cl o -CN. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I), en donde R_1 es $-CH_3$ o -CN. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_1 es F, Cl, o $-CH_3$. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_2 es Cl. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en

esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB). En esta modalidad, también se incluyen los compuestos en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde R_2 es $-CH_3$. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB). En esta modalidad, también se incluyen los compuestos en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

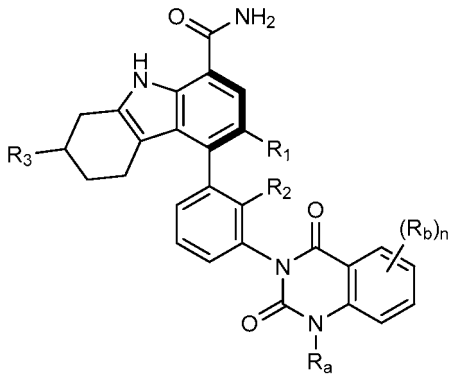
Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde cada R_b es independientemente F y/o Cl. En esta modalidad, se incluyen los compuestos en donde n es 1 ó 2. En esta modalidad, también se incluyen los compuestos en donde n es 2, y cada R_b es F.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) en donde n es 1, y R_b es $-CH_3$ o $-OCH_3$.

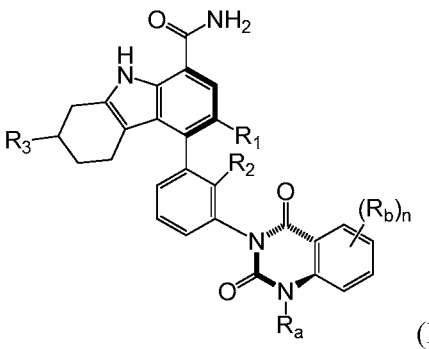
Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I), en donde n es 0. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (II), en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces simples, y R_1, R_2, R_3, R_a, R_b y n se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IIA):

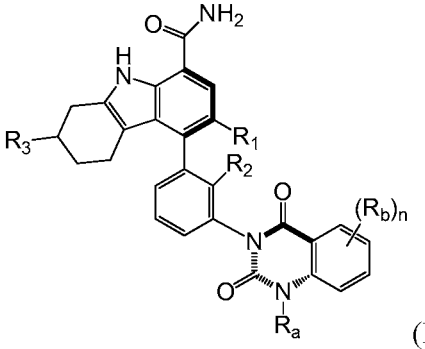


(IIA).

Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (IIA) se representan mediante las estructuras de las Fórmulas (IIA-1) y (IIA-2):



(IIA-1)

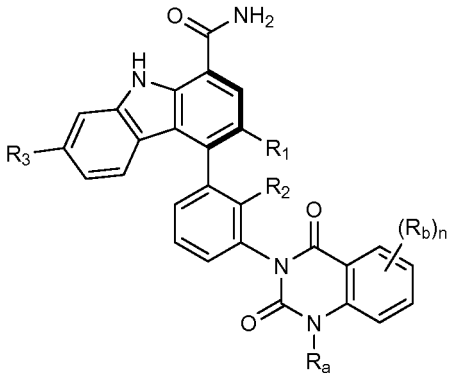


(IIA-2).

En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

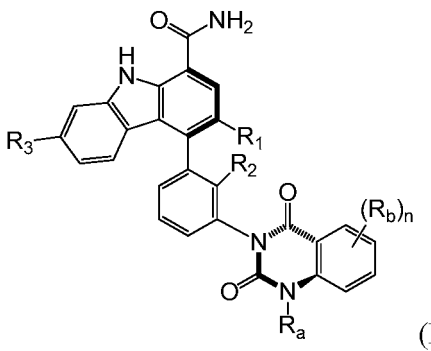
Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (II), en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente

enlaces dobles, y R_1, R_2, R_3, R_a, R_b y n se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IIB):

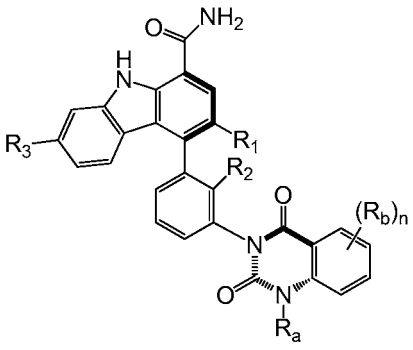


(IIB).

Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (IIB) se representan mediante las estructuras de las Fórmulas (IIB-1) y (IIB-2):



(IIB-1)



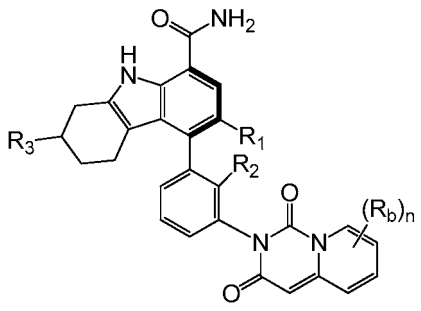
(IIB-2).

En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (IIB), (IIB-1) y (IIB-2), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

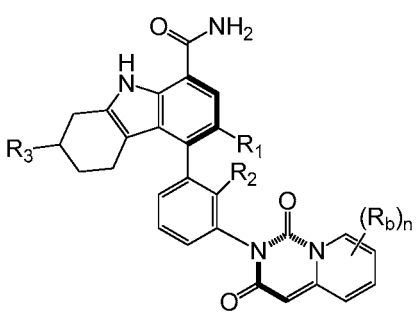
Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (II), en donde R_a es H. En esta modalidad, se incluyen los compuestos de la Fórmula (IIA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IIB).

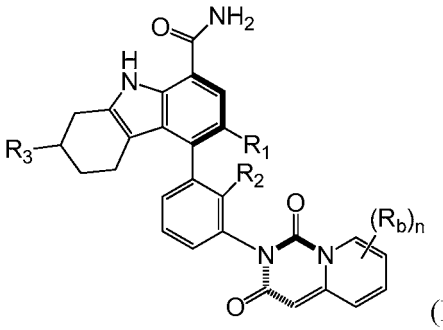
Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (II) en donde R_a es $-CH_3$. En esta modalidad, se incluyen los compuestos en donde R_a es $-CD_3$. En esta modalidad, también se incluyen los compuestos de la Fórmula (IIA). Otros compuestos incluidos en esta modalidad son los compuestos de la Fórmula (IIB).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (III), en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces simples, y R_1, R_2, R_3, R_b y n se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IIIA):


(IIIA).

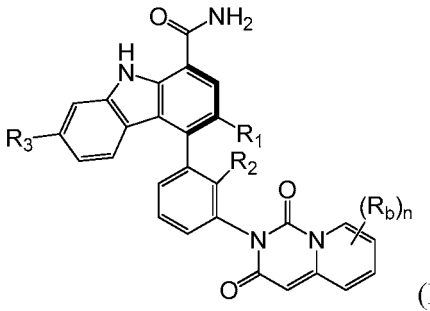
Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (IIIA) se representan mediante las estructuras de la Fórmula (IIIA-1) y (IIIA-2):


(IIIA-1)


(IIIA-2).

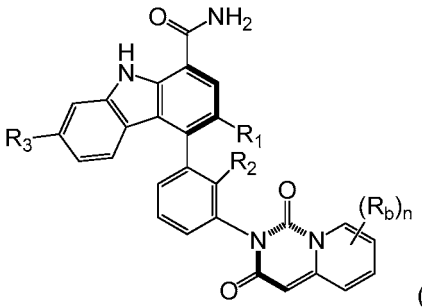
En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (IIIA), (IIIA-1) y (IIIA-2), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (III), en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces dobles, y R_1, R_2, R_3, R_b y n se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IIIB):

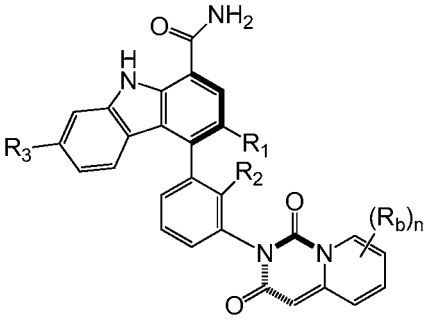


(IIIB).

Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (IIIB) se representan mediante las estructuras de las Fórmulas (IIIB-1) y (IIIB-2):



(IIIB-1)

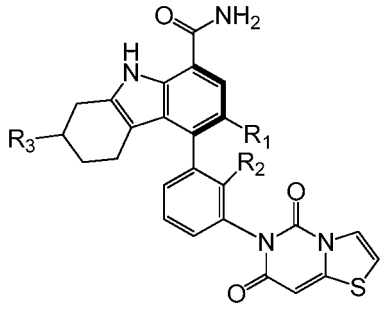


(IIIB-2).

En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (IIIB), (IIIB-1) y (IIIB-2), en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

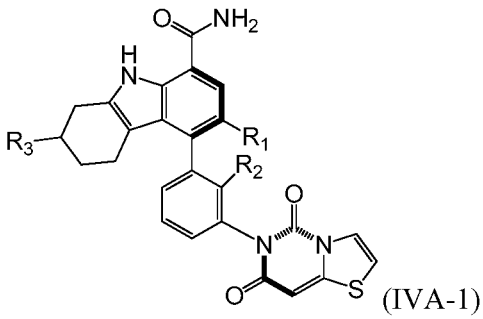
Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (IV) en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente

enlaces simples, y R_1, R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IVA):

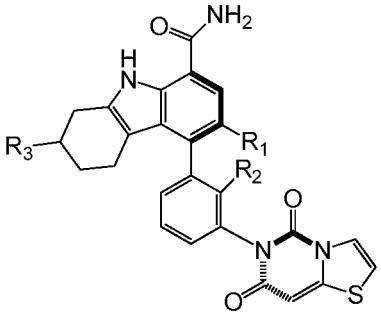


(IVA).

Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (IVA) se representan mediante las estructuras de las Fórmulas (IVA-1) y (IVA-2):



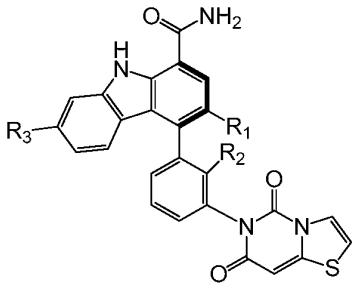
(IVA-1)



(IVA-2).

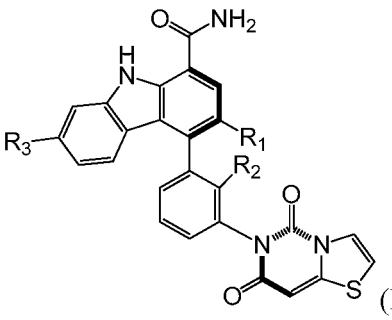
En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (IVA), (IVA-1) y (IVA-2) en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (IV) en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces dobles, y R_1, R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IVB):

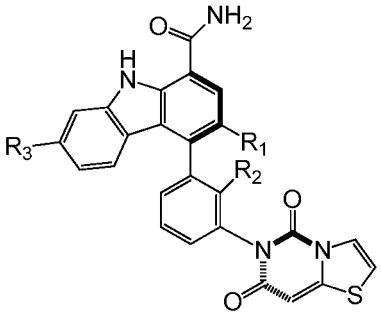


(IVB).

Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (IVB) se representan mediante las estructuras de las Fórmulas (IVB-1) e (IVB-2):



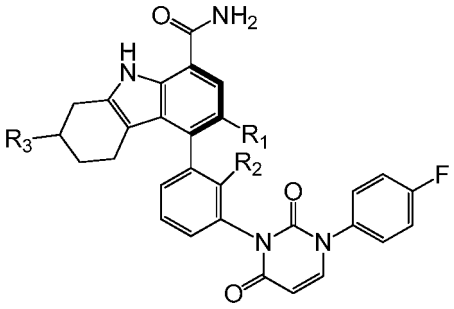
(IVB-1)



(IVB-2).

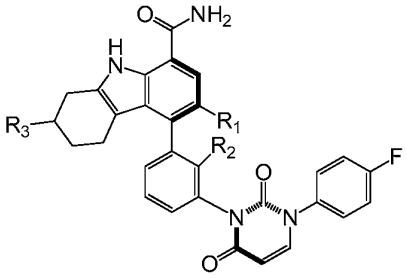
En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (IVB), (IVB-1) y (IVB-2) en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (V), en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces simples, y R_1, R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (VA):

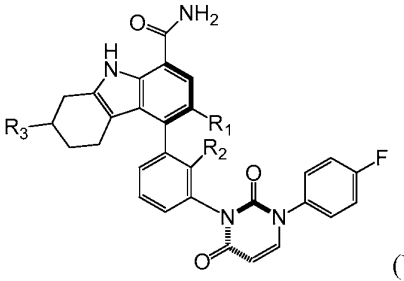


(VA).

Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (VA) se representan mediante las estructuras de las Fórmulas (VA-1) y (VA-2):



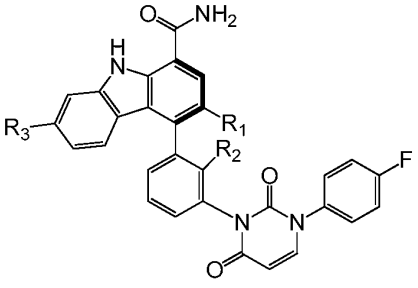
(VA-1)



(VA-2).

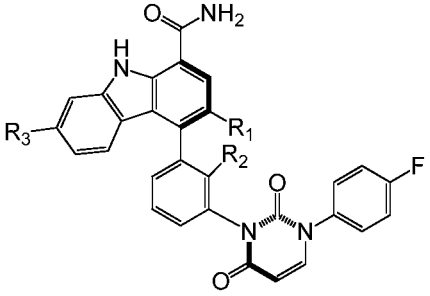
En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (VA), (VA-1) y (VA-2) en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (V) en donde las dos líneas punteadas son simultáneamente enlaces dobles, y R_1, R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (VB):

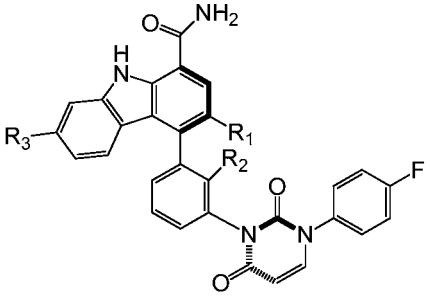


(VB).

Los dos isómeros rotacionales del compuesto de la Fórmula (VB) se representan mediante las estructuras de las Fórmulas (VB-1) y (VB-2):



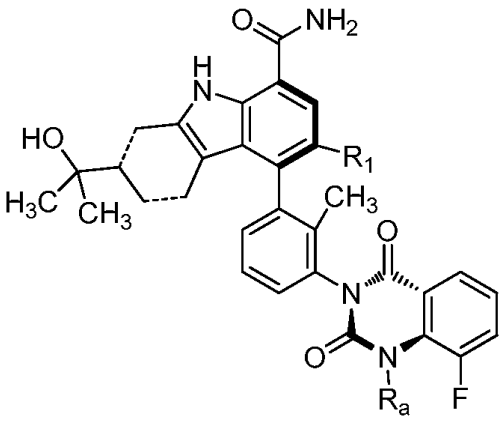
(VB-1)



(VB-2).

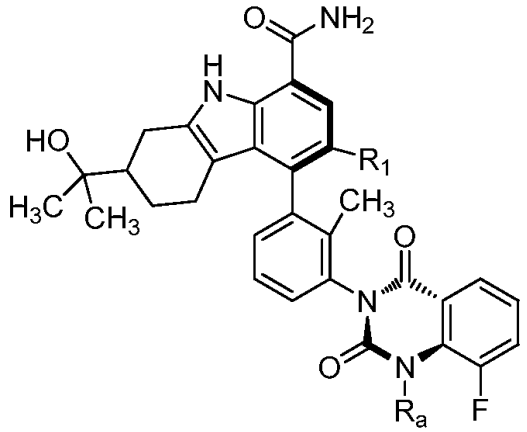
En esta modalidad, se incluyen los compuestos de las Fórmulas (VB), (VB-1) y (VB-2) en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura:



en donde R_1 es Cl o F; y R_a es $-CH_3$ incluido $-CD_3$.

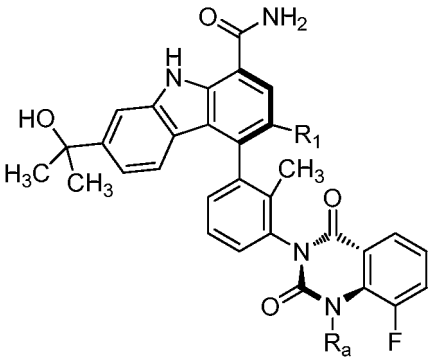
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura:



en donde R_1 es Cl o F; y R_a es $-CH_3$ incluido $-CD_3$.

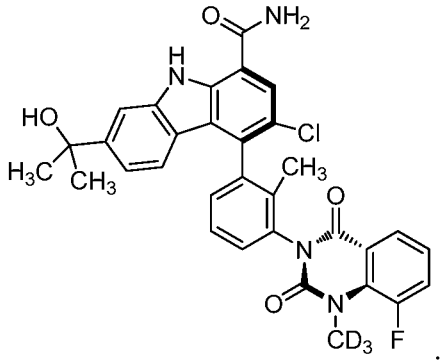
Una modalidad proporciona un compuesto de la

Fórmula (I) que tiene la estructura:

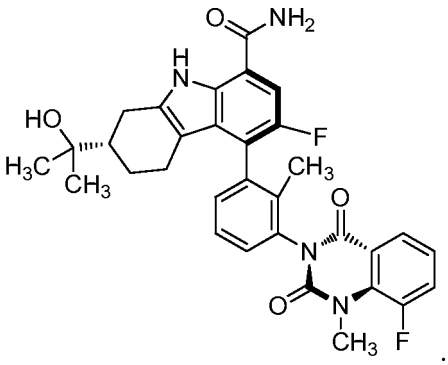


en donde R_1 es Cl o F; y R_a es $-CH_3$ incluido $-CD_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura:

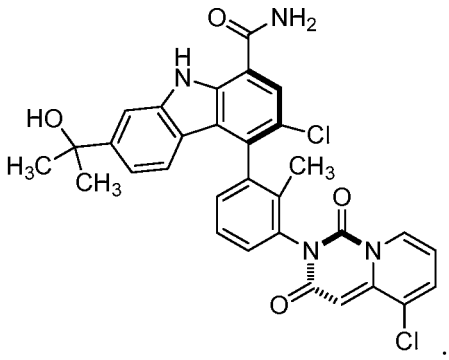


Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o que tiene la estructura:



Una modalidad proporciona un compuesto de la

Fórmula (I) que tiene la estructura:



Una modalidad proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos dentro del alcance del primer aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance del primer aspecto o cualquiera de las modalidades anteriores.

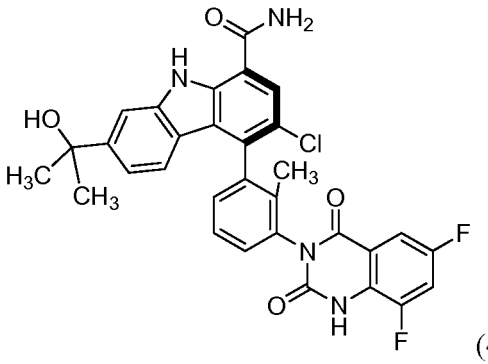
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (II) en donde el compuesto es: 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (1); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (2); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (3); 3-cloro-4-(R)-(3-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (4); 3-cloro-7-(2-

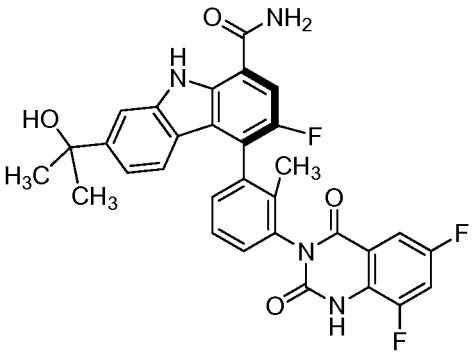
hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(R)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (5); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(S)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (6); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (7); 3-cloro-4-(R)-(3-(6-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (8); 3-cloro-4-(R)-(3-(7-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (9); 3-cloro-4-(R)-(3-(6,8-difluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (10); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (12); 3-cloro-4-(R)-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (13); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-

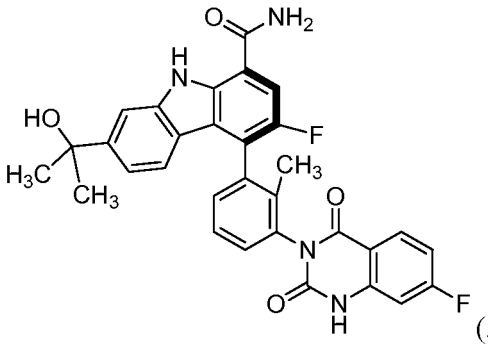
carboxamida (14); 3-ciano-4-(S)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (15 y 16); 3-fluoro-4-(R)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (17); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (18); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (19); 3-fluoro-4-(R)-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (20); 3-fluoro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (21); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (22); 6-cloro-5-(R)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (25); 6-cloro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-

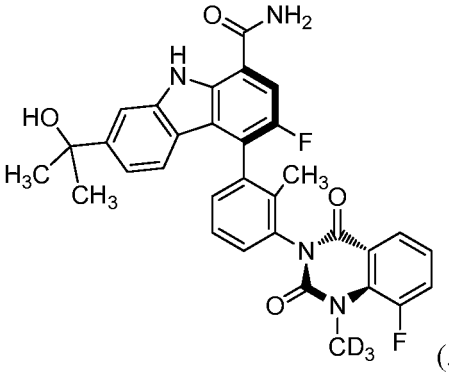
2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (26); 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (27); 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (28); 4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida (29); 3-cloro-4-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (42); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(R)-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (43); 3-cloro-4-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (44); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (45); 4-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-

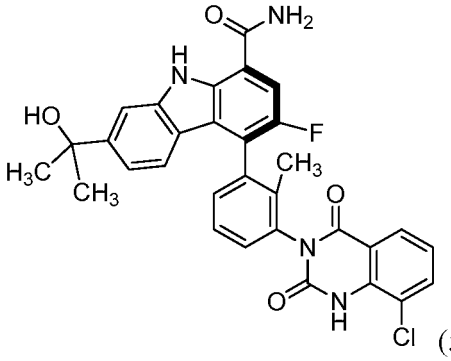
1-carboxamida (46); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (47);

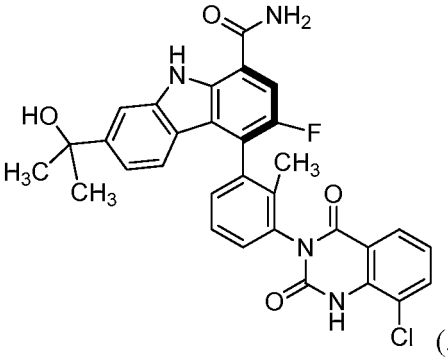

(48);

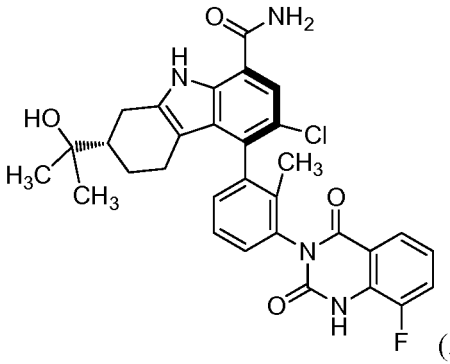

(50);

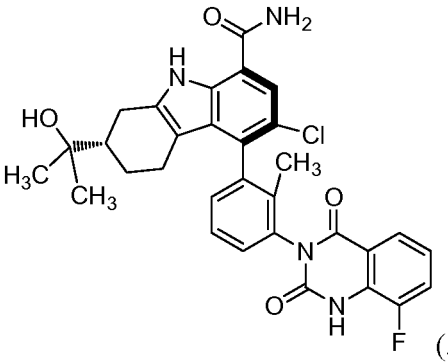

(51);

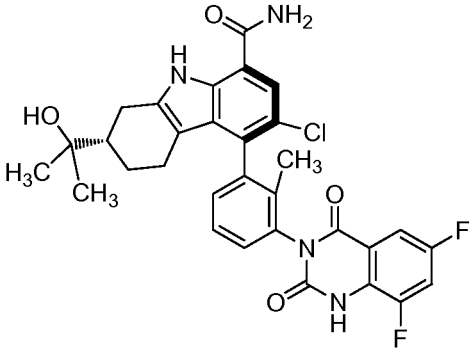

(52);

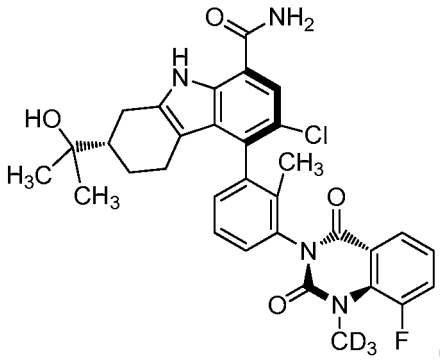

(53);

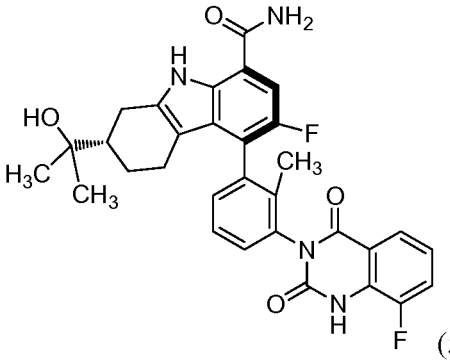

(54);

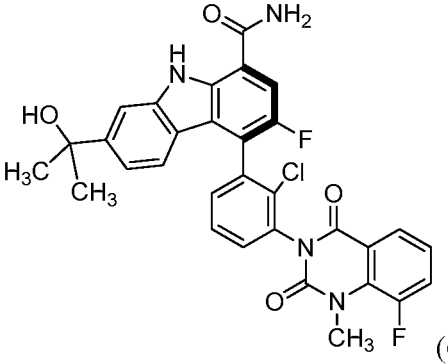

(55);

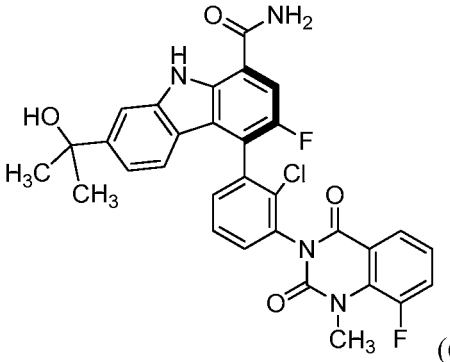

(56);

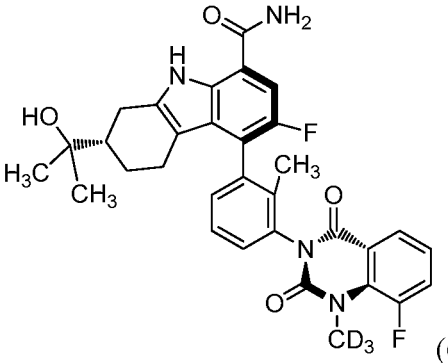

(57);

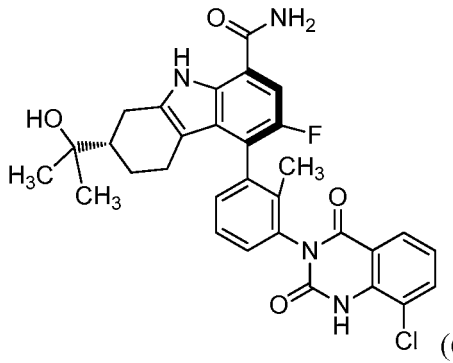

(58);

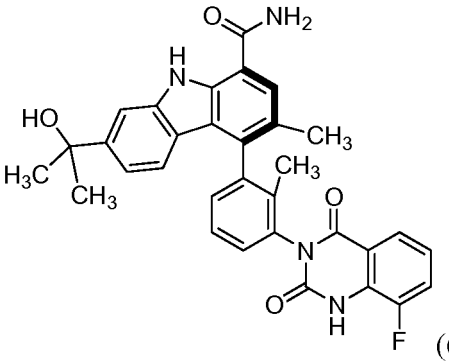

(59);

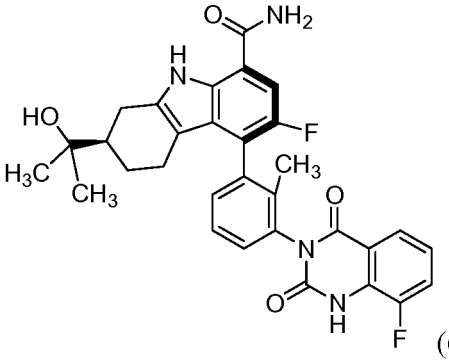

(60);

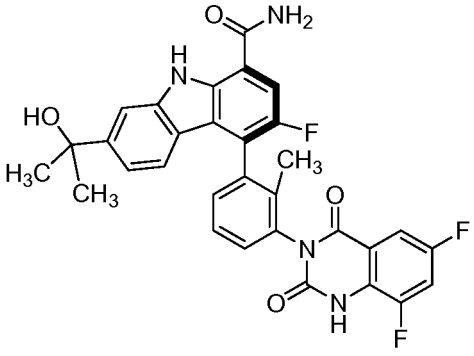

(61);

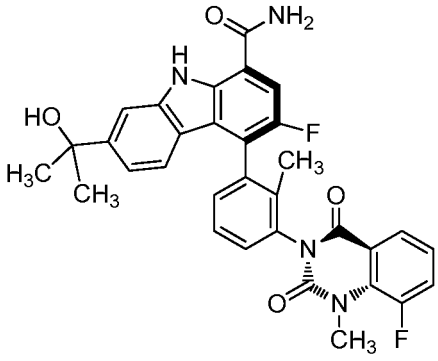

(62);


(63);


(66);

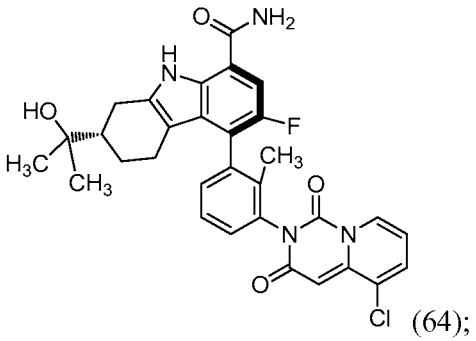

(67);

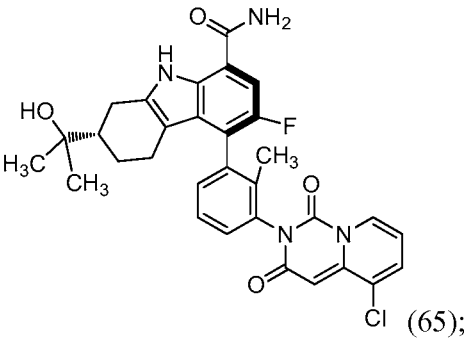

(73);

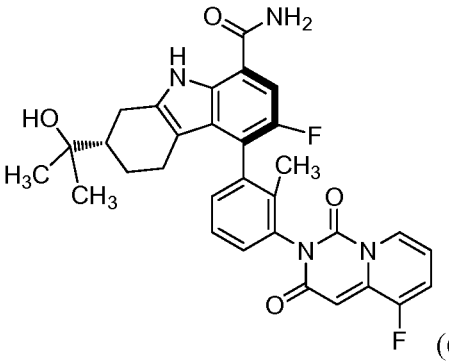

(74).

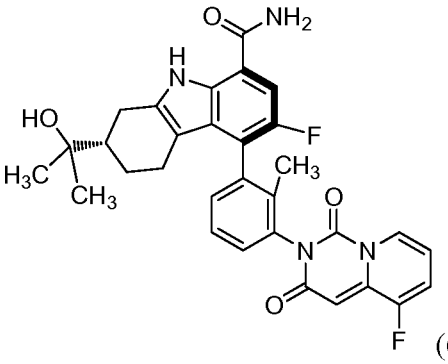
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (III) en donde el compuesto es: 3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (23); 4-(R)-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (30 y 31); 3-

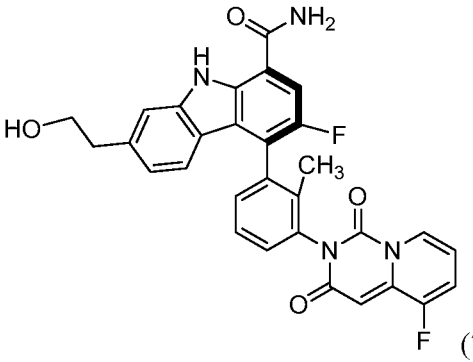
cloro-4-(R)-(3-(R)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (32); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (33); 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (34); 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (35 and 36); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c] pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (37); 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (40 y 41);

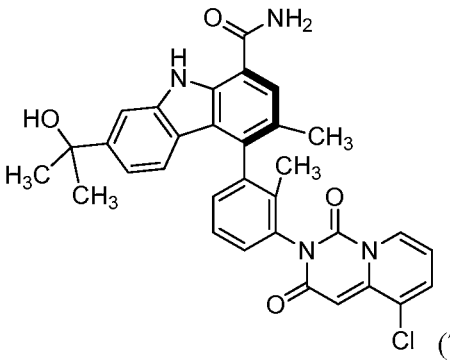

(64);

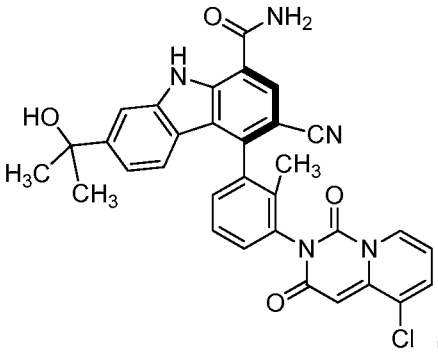

(65);


(68);


(69);


(70);


(71);


or (72).

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (IV) en donde el compuesto es: 3-cloro-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-6(7H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (38 y 39).

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (V) en donde el compuesto es: 3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-

carboxamida (24).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (I) y (ii) un compuesto de la Fórmula (B).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (I), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (I) y su compuesto atropisómero de la Fórmula (B). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (I), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (I) y su compuesto atropisómero de la Fórmula (B). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (II). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (II) y (ii) uno o los dos compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-1) y (B-2).

En una modalidad, se proporciona una composición

que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (II), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (II) y sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-1) y (B-2). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (II), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (II) y sus compuestos atropisómeros de la Fórmulas (B-1) y (B-2). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (III). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (III) y (ii) uno o los dos compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-3) y (B-4).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (III), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (III) y sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-3) y (B-4). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un

compuesto de la Fórmula (III), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (III) y sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-3) y (B-4). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (IV). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (IV) y (ii) uno o los dos compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-5) y (B-6).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (IV), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (IV) y sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-5) y (B-6). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (IV), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (IV) y sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-5) y (B-6). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (V). En esta

modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (V) y (ii) uno o los dos compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-7) y (B-8).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (V), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (V) y sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-7) y (B-8). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (V), en función del peso equivalente total del compuesto de la Fórmula (V) y sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (B-7) y (B-8). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (II-1). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (II-1) y (ii) uno o más de sus compuestos atropisómeros de las Fórmula (II-2), (B-1) y (B-2).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (II-1), en función del peso

equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (II-1), (II-2), (B-1) y (B-2). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (II-1), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (II-1), (II-2), (B-1) y (B-2). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (II-2). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (II-2) y (ii) uno o más de sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (II-1), (B-1) y (B-2).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (II-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (II-1), (II-2), (B-1) y (B-2). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (II-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (II-1), (II-2), (B-1) y (B-2).

Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (III-1). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (III-1) y (ii) uno o más de sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (III-2), (B-3) y (B-4).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (III-1), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (III-1), (III-2), (B-3) y (B-4). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (III-1), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (III-1), (III-2), (B-3) y (B-4). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (III-2). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (III-2) y (ii) uno o más de sus compuestos

atropisómeros de las Fórmulas (III-1), (B-3) y (B-4).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (III-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (III-1), (III-2), (B-3) y (B-4). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (III-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (III-1), (III-2), (B-3) y (B-4). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (IV-1). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (IV-1) y (ii) uno o más de sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (IV-2), (B-5) y (B-6).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (IV-1), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (IV-1), (IV-2), (B-5) y (B-6). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso

equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (IV-1), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (IV-1), (IV-2), (B-5) y (B-6). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (IV-2). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (IV-2) y (ii) uno o más de sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (IV-1), (B-5) y (B-6).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (IV-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (IV-1), (IV-2), (B-5) y (B-6). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (IV-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (IV-1), (IV-2), (B-5) y (B-6). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición

que comprende un compuesto de la Fórmula (V-1). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (V-1) y (ii) uno o más de sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (V-2), (B-7) y (B-8).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (V-1), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (V-1), (V-2), (B-7) y (B-8). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (V-1), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (V-1), (V-2), (B-7) y (B-8). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (V-2). En esta modalidad, se incluye una composición que comprende una mezcla en cualquier proporción de (i) un compuesto de la Fórmula (V-2) y (ii) uno o más de sus compuestos atropisómeros de las Fórmulas (V-1), (B-7) y (B-8).

En una modalidad, se proporciona una composición que comprende al menos 98% en peso equivalente de un

compuesto de la Fórmula (V-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (V-1), (V-2), (B-7) y (B-8). En esta modalidad, se incluyen composiciones que comprenden al menos 99% en peso equivalente, 99.5% en peso equivalente, 99.8% en peso equivalente y 99.9% en peso equivalente de un compuesto de la Fórmula (V-2), en función del peso equivalente total de los compuestos de las Fórmulas (V-1), (V-2), (B-7) y (B-8). Las composiciones de esta modalidad incluyen composiciones farmacéuticas.

Formas cristalinas

Tabla 1

Ejemplo	Forma
2	M-1
11	H-1
11	N-2
11	M-1
28	M2-1
33	M2-1

En una modalidad, el compuesto del Ejemplo 2 se proporciona como un material cristalino que comprende la Forma M-1. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 2 comprende una forma cristalina de solvato de metanol, denominada en la presente "Forma M-1" o "M-1 Forma" del

Ejemplo 2. La Forma M-1 del Ejemplo 2 comprende una molécula de metanol para cada molécula del Ejemplo 2.

En una modalidad, la Forma M-1 del compuesto del Ejemplo 2 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

a = 9.75 Å

b = 14.21 Å

c = 21.26 Å

α = 90.0°

β = 90.0°

γ = 90.0°

Grupo espacial: $P2_12_12_1$

Moléculas del Ejemplo 2/unidad asimétrica: 1

Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria = 736 $Å^3$

Densidad (calculada) = 1.391 g/cm^3,

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma M-1 se miden a una temperatura de alrededor de 203 K.

Aun en otra modalidad, la Forma M-1 del Ejemplo 2 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias considerablemente como se enumera en la Tabla 2.

Tabla 2

Coordenadas atómicas fraccionarias del Ejemplo 2, Forma M-1 calculada a una temperatura de alrededor de 203 K; coordenadas atómicas (x104)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	0.5111	0.2098	0.2452	C31	0.4401	0.5750	-0.1415
N1	0.4284	-0.0941	0.0651	O3	0.6826	0.3654	-0.0574
C1	0.4089	0.0402	0.2141	O4	0.6337	0.5004	0.1344
C2	0.4430	-0.0331	0.1143	C32	0.5414	0.6667	0.0876
C3	0.5134	-0.0987	-0.0462	F1	0.3478	0.7048	-0.0014
C4	0.5311	0.0412	0.0962	O5	0.4744	-0.2738	-0.2654
C5	0.5042	-0.0618	0.0142	C33	0.3392	-0.2608	-0.2825
C6	0.3830	-0.0362	0.1748	H1	0.3792	-0.1452	0.0656
C7	0.6528	0.0676	-0.0127	H2	0.3702	0.0415	0.2546
C8	0.4911	0.1146	0.1945	H3	0.4665	-0.1543	-0.0570
C9	0.5570	0.1167	0.1365	H4	0.7002	0.1230	-0.0020
C10	0.5928	-0.0859	-0.1587	H5	0.7175	0.0617	-0.1027
C11	0.5718	0.0218	0.0316	H6	0.6298	-0.2150	-0.1502
C12	0.5929	-0.0521	-0.0902	H7	0.4710	-0.0582	-0.2356
C13	0.6628	0.0308	-0.0728	H8	0.4881	0.0302	-0.1910
O1	0.5612	-0.1842	-0.1607	H9	0.3890	-0.0531	-0.1713
C14	0.4745	-0.0373	-0.1922	H10	0.8030	-0.0882	-0.1671
C15	0.2943	-0.1171	0.1922	H11	0.7361	0.0009	-0.1996
C16	0.7270	-0.0662	-0.1926	H12	0.7275	-0.0988	-0.2327
O2	0.2647	-0.1777	0.1522	H13	0.1959	-0.1676	0.2631

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
N2	0.2483	-0.1213	0.2514	H14	0.2709	-0.0777	0.2782
C17	0.6935	0.3440	0.0689	H15	0.8945	0.3782	0.0608
C18	0.8335	0.3314	0.0747	H16	0.9776	0.2391	0.1046
C19	0.6506	0.1944	0.1165	H17	0.8245	0.1265	0.1406
C20	0.5982	0.2769	0.0896	H18	0.3989	0.2335	0.0902
C21	0.8827	0.2492	0.1010	H19	0.4275	0.3135	0.0399
C22	0.7908	0.1819	0.1221	H20	0.4165	0.3393	0.1122
C23	0.4470	0.2921	0.0824	H21	0.3195	0.6857	-0.1180
N3	0.6425	0.4284	0.0392	H22	0.5646	0.4622	-0.1434
C24	0.6079	0.5032	0.0785	H23	0.4213	0.5761	-0.1848
N4	0.5449	0.5793	0.0505	H24	0.4485	0.6782	0.1021
C25	0.5043	0.5772	-0.0128	H25	0.5711	0.7190	0.0615
C26	0.6347	0.4289	-0.0265	H26	0.6021	0.6608	0.1234
C27	0.3810	0.6409	-0.1018	H27	0.4880	-0.2496	-0.2304
C28	0.5564	0.5079	-0.0530	H28	0.2809	-0.3001	-0.2565
C29	0.5260	0.5081	-0.1169	H29	0.3273	-0.2780	-0.3263
C30	0.4122	0.6409	-0.0392	H30	0.3142	-0.1953	-0.2767

En una modalidad, el compuesto del Ejemplo 11 se proporciona como un material cristalino que comprende la Forma H-1. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 11 comprende una forma cristalina monohidrato, denominada en la presente "Forma H-1" o "H-1 Forma" del Ejemplo 11. La Forma H-1 del Ejemplo 11 comprende una molécula de agua para cada molécula del Ejemplo 11.

En una modalidad, la Forma H-1 del compuesto del Ejemplo 11 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

a = 9.41 Å

b = 14.51 Å

c = 21.12 Å

α = 90.0°

β = 90.0°

γ = 90.0°

Grupo espacial: $P2_12_12_1$

Moléculas del Ejemplo 11/unidad asimétrica: 1

Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria = 721 $Å^3$

Densidad (calculada) = 1.396 g/cm^3,

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma H-1 se miden a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente.

En otra modalidad, la Forma H-1 del Ejemplo 11 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) simulado sustancialmente similar al patrón de la Figura 7 y/o por un patrón de PXRD experimental sustancialmente similar al patrón de la Figura 7.

Aun en otra modalidad, la Forma H-1 del Ejemplo 11 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias considerablemente como se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3

Coordenadas atómicas fraccionales del Ejemplo 11, Forma H-1 calculadas a temperatura ambiente, coordenadas atómicas ($x10^4$)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	0.4783	0.2052	0.2387	C30	0.3848	0.6446	-0.0985
N1	0.4348	-0.0990	0.0600	C31	0.4396	0.5789	-0.1388
C1	0.4427	-0.0381	0.1093	O3	0.6707	0.3631	-0.0545
C2	0.3961	0.0338	0.2082	O4	0.6282	0.4945	0.1389
C3	0.5280	0.0384	0.0908	C32	0.5492	0.6607	0.0922
C4	0.5215	-0.0998	-0.0525	D1	0.4548	0.6763	0.1057
C5	0.3806	-0.0431	0.1694	D2	0.5866	0.7098	0.0666
C6	0.6503	0.0680	-0.0190	D3	0.6089	0.6519	0.1285
C7	0.5093	-0.0648	0.0087	F1	0.3543	0.7073	0.0021
C8	0.5466	0.1131	0.1314	O5	0.3852	-0.2732	-0.2607
C9	0.4735	0.1097	0.1887	H1	0.3903	-0.1507	0.0608
C10	0.5719	0.0201	0.0261	H2	0.3536	0.0342	0.2480
C11	0.6615	0.0322	-0.0793	H3	0.4788	-0.1556	-0.0631
C12	0.5970	-0.0514	-0.0970	H4	0.6945	0.1233	-0.0086
C13	0.5968	-0.0824	-0.1662	H5	0.7136	0.0645	-0.1094
O1	0.5643	-0.1789	-0.1705	H6	0.6241	-0.2085	-0.1509
C14	0.7370	-0.0628	-0.1994	H7	0.8132	-0.0904	-0.1760
C15	0.4767	-0.0343	-0.1997	H8	0.7514	0.0026	-0.2019
C16	0.3010	-0.1271	0.1879	H9	0.7344	-0.0882	-0.2414
O2	0.2749	-0.1874	0.1484	H10	0.4742	-0.0535	-0.2431

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
N2	0.2591	-0.1344	0.2483	H11	0.4909	0.0312	-0.1976
C17	0.6425	0.1917	0.1143	H12	0.3885	-0.0499	-0.1795
C18	0.6863	0.3413	0.0723	H13	0.2127	-0.1822	0.2605
C19	0.7866	0.1827	0.1254	H14	0.2789	-0.0913	0.2748
C20	0.8297	0.3327	0.0837	H15	0.8211	0.1285	0.1433
C21	0.8807	0.2530	0.1104	H16	0.8915	0.3806	0.0735
C22	0.5887	0.2724	0.0870	H17	0.9774	0.2462	0.1183
C23	0.4341	0.2839	0.0745	H18	0.3940	0.3251	0.1052
N3	0.6351	0.4252	0.0428	H19	0.3878	0.2250	0.0774
C24	0.6028	0.4987	0.0826	H20	0.4206	0.3088	0.0328
N4	0.5451	0.5756	0.0548	H21	0.5571	0.4629	-0.1402
C25	0.5048	0.5763	-0.0091	H22	0.3260	0.6907	-0.1143
C26	0.5515	0.5068	-0.0496	H23	0.4216	0.5818	-0.1821
C27	0.6265	0.4268	-0.0234	H24	0.4426	-0.2428	-0.2322
C28	0.5218	0.5088	-0.1139	H25	0.2940	-0.2508	-0.2576
C29	0.4158	0.6426	-0.0357	-	-	-	-

En una modalidad, el compuesto del Ejemplo 11 se proporciona como un material cristalino que comprende la Forma N-2. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 11 comprende una forma cristalina pura, denominada en la presente "Forma N-2" o "N-2 Forma" del Ejemplo 11.

En una modalidad, la Forma N-2 del compuesto del Ejemplo 11 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

a = 10.89 Å

b = 9.47 Å

c = 14.28 Å

α = 90.0°

β = 105.5°

γ = 90.0°

Grupo espacial: $P2_1$

Moléculas del Ejemplo 11/unidad asimétrica: 1

Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria = 710 $Å^3$

Densidad (calculada) = 1.369 g/cm^3,

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma N-2 se miden a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente.

En otra modalidad, la Forma N-2 del Ejemplo 11 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) simulado sustancialmente similar al patrón de la Figura 8.

Aun en otra modalidad, la Forma N-2 del Ejemplo 11 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias considerablemente como se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4

Coordenadas atómicas fraccionarias del Ejemplo 11, Forma N-2 calculadas a temperatura ambiente, coordenadas atómicas ($x10^4$)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	0.0126	0.5814	-0.0398	C35	0.7220	0.5668	-0.2168
N28	0.4096	0.6892	-0.1985	C37	0.5426	0.6797	-0.1732
N1	0.3977	0.4748	0.3228	C34	0.7717	0.4812	-0.2747
C6	0.2421	0.6140	0.0877	C33	0.6929	0.4253	-0.3569
C3	0.1740	0.4291	0.2250	O38	0.6061	0.7269	-0.0972
C4	0.0901	0.4607	0.1367	O39	0.2156	0.6776	-0.3073
C7	0.3291	0.5833	0.1771	C40	0.3090	0.5904	-0.4562
C10	0.6696	0.7241	0.2527	F41	0.4905	0.3950	-0.4631
C8	0.4600	0.6251	0.2204	H1	0.3995	0.4230	0.3726
C2	0.2949	0.4910	0.2436	H4	0.0089	0.4214	0.1210
C5	0.1241	0.5497	0.0709	H10	0.7276	0.7822	0.2338
C11	0.7085	0.6521	0.3424	H12	0.6458	0.5184	0.4295
C12	0.6222	0.5671	0.3708	H9	0.5245	0.7578	0.1329
C13	0.4986	0.5553	0.3100	H15	0.8171	0.6734	0.5263
C9	0.5476	0.7104	0.1920	H17A	1.0065	0.5391	0.4070
C14	0.8476	0.6567	0.4037	H17B	0.9217	0.5650	0.3009
O15	0.8564	0.6165	0.5020	H17C	0.8800	0.4535	0.3675
C18	0.1439	0.3323	0.2987	H16A	0.8623	0.8699	0.4274
C17	0.9207	0.5431	0.3663	H16B	0.9097	0.8236	0.3375
C16	0.9095	0.7999	0.4029	H16C	0.9956	0.7969	0.4432

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
O19	0.2223	0.3164	0.3783	H20A	0.0121	0.2121	0.3182
N20	0.0317	0.2672	0.2766	H20B	-0.0212	0.2801	0.2206
C21	0.2745	0.7085	0.0137	H26	0.2130	0.8882	0.0612
C22	0.3280	0.6518	-0.0566	H24	0.3419	0.9439	-0.1733
C23	0.3515	0.7447	-0.1255	H25	0.2557	1.0368	-0.0544
C26	0.2482	0.8516	0.0138	H27A	0.2879	0.4513	-0.1048
C24	0.3252	0.8854	-0.1258	H27B	0.3664	0.4581	0.0045
C25	0.2734	0.9408	-0.0553	H27C	0.4341	0.4851	-0.0779
C27	0.3567	0.4978	-0.0589	H35	0.7752	0.6032	-0.1598
C29	0.3283	0.6529	-0.2889	H34	0.8585	0.4614	-0.2581
N30	0.3839	0.5912	-0.3541	H33	0.7257	0.3648	-0.3955
C36	0.5943	0.5995	-0.2422	D40A	0.2768	0.4970	-0.4739
C31	0.5122	0.5507	-0.3280	D40B	0.3622	0.6185	-0.4968
C32	0.5654	0.4577	-0.3830	D40C	0.2390	0.6551	-0.4647

En una modalidad, el compuesto del Ejemplo 11 se proporciona como un material cristalino que comprende la Forma M-1. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 11 comprende una forma cristalina de solvato de metanol, denominada en la presente "Forma M-1" o "M-1 Forma" del Ejemplo 11. La Forma M-1 del Ejemplo 11 comprende una molécula de metanol para cada molécula del Ejemplo 11.

En una modalidad, la Forma M-1 del compuesto del Ejemplo 11 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

a = 9.78 Å

b = 14.26 Å

c = 21.38 Å

α = 90.0°

β = 90.0°

γ = 90.0°

Grupo espacial: $P2_12_12_1$

Moléculas del Ejemplo 11/unidad asimétrica: 1

Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria = 746 $Å^3$

Densidad (calculada) = 1.381 g/cm^3,

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma M-1 se miden a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente.

En otra modalidad, la Forma M-1 del Ejemplo 11 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) simulado sustancialmente similar al patrón de la Figura 9 y/o por un patrón de PXRD experimental sustancialmente similar al patrón de la Figura 9.

Aun en otra modalidad, la Forma M-1 del Ejemplo 11 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias considerablemente como se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5

Coordenadas atómicas fraccionarias del Ejemplo 11, Forma M-1 calculadas a temperatura ambiente, coordenadas atómicas ($x10^4$)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	0.5122	0.2066	0.2450	C31	0.4398	0.5745	-0.1396
N1	0.4273	-0.0936	0.0641	O3	0.6783	0.3646	-0.0559
C1	0.5289	0.0415	0.0955	O4	0.6315	0.4993	0.1345
C2	0.5116	-0.0974	-0.0464	C32	0.5414	0.6652	0.0884
C3	0.5023	-0.0607	0.0136	D1	0.4501	0.6772	0.1028
C4	0.4097	0.0384	0.2129	D2	0.5715	0.7164	0.0628
C5	0.3831	-0.0373	0.1735	D3	0.6014	0.6588	0.1237
C6	0.4422	-0.0331	0.1135	F1	0.3490	0.7042	-0.0007
C7	0.5686	0.0224	0.0311	O5	0.4716	-0.2733	-0.2643
C8	0.5550	0.1158	0.1358	C33	0.3374	-0.2588	-0.2808
C9	0.6496	0.0688	-0.0131	H1	0.3791	-0.1440	0.0644
C10	0.4913	0.1125	0.1938	H2	0.4656	-0.1521	-0.0572
C11	0.5915	-0.0838	-0.1580	H3	0.3719	0.0392	0.2528
C12	0.5911	-0.0506	-0.0901	H4	0.6960	0.1235	-0.0027
C13	0.6594	0.0319	-0.0724	H5	0.7131	0.0626	-0.1019
O1	0.5610	-0.1824	-0.1606	H6	0.6289	-0.2124	-0.1504
C14	0.2956	-0.1183	0.1908	H7	0.4747	-0.0549	-0.2350
C15	0.4743	-0.0364	-0.1918	H8	0.4845	0.0304	-0.1890

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C16	0.7257	-0.0643	-0.1914	H9	0.3894	-0.0547	-0.1729
O2	0.2663	-0.1785	0.1512	H10	0.8000	-0.0891	-0.1672
N2	0.2503	-0.1229	0.2496	H11	0.7373	0.0021	-0.1964
C17	0.6898	0.3431	0.0697	H12	0.7247	-0.0938	-0.2318
C18	0.8290	0.3311	0.0758	H13	0.1990	-0.1687	0.2610
C19	0.5954	0.2757	0.0893	H14	0.2724	-0.0800	0.2760
C20	0.6478	0.1941	0.1162	H15	0.8889	0.3773	0.0621
C21	0.7878	0.1825	0.1226	H16	0.8214	0.1281	0.1410
C22	0.8782	0.2501	0.1022	H17	0.9719	0.2410	0.1065
C23	0.4452	0.2902	0.0817	H18	0.4004	0.2305	0.0788
N3	0.6391	0.4273	0.0400	H19	0.4283	0.3257	0.0444
C24	0.6052	0.5019	0.0789	H20	0.4104	0.3238	0.1173
N4	0.5432	0.5777	0.0514	H21	0.5610	0.4617	-0.1409
C25	0.5035	0.5761	-0.0117	H22	0.3229	0.6851	-0.1163
C26	0.6313	0.4281	-0.0253	H23	0.4215	0.5757	-0.1823
C27	0.5542	0.5067	-0.0516	H24	0.4869	-0.2481	-0.2306
C28	0.5238	0.5074	-0.1149	H25	0.3304	-0.2025	-0.3052
C29	0.3824	0.6403	-0.1003	H26	0.2828	-0.2527	-0.2437
C30	0.4126	0.6400	-0.0381	H27	0.3053	-0.3110	-0.3050

En una modalidad, el compuesto del Ejemplo 28 se proporciona como un material cristalino que comprende la Forma M2-1. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 28 comprende una forma cristalina de solvato de metanol que, en la presente, se denomina "Forma M2-1" o "M2-1 Forma" del

Ejemplo 28. La Forma M2-1 del Ejemplo 28 comprende dos moléculas de metanol para cada molécula del Ejemplo 28.

En una modalidad, la Forma M2-1 del compuesto del Ejemplo 28 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

a = 9.24 Å

b = 7.97 Å

c = 22.12 Å

α = 90.0°

β = 94.1°

γ = 90.0°

Grupo espacial: $P2_1$

Moléculas del Ejemplo 28/unidad asimétrica: 1

Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria = 813 $Å^3$

Densidad (calculada) = 1.301 g/cm^3,

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma M2-1 se miden a una temperatura de alrededor de 173 K.

En otra modalidad, la Forma M2-1 del Ejemplo 28 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) simulado sustancialmente similar al patrón de la Figura 10.

Aun en otra modalidad, la Forma M-1 del Ejemplo 28 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias considerablemente como se enumera en la Tabla 6.

Tabla 6

Coordenadas atómicas fraccionarias del Ejemplo 28, Forma M2-1 calculadas a una temperatura de alrededor de 173 K; coordenadas atómicas ($x10^4$)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
N1	0.1027	0.4043	0.3748	O5	-0.0788	-0.0991	0.4776
C1	-0.2232	0.3960	0.2673	C33	0.0326	-0.1899	0.4513
C2	0.0404	0.5638	0.2929	O6	0.4799	1.1498	0.2473
C3	-0.0029	0.4268	0.3288	C34	0.3561	1.2372	0.2578
C4	-0.0521	0.6188	0.2437	H1	0.1019	0.3275	0.4033
C5	-0.1336	0.3399	0.3162	H2	-0.3127	0.3410	0.2567
C6	-0.1814	0.5329	0.2339	H3	0.4049	0.4324	0.4058
C7	0.5794	0.6873	0.4355	H4	0.3136	0.5287	0.4540
C8	0.1792	0.6199	0.3196	H5	0.4925	0.8272	0.3274
C9	0.3425	0.5311	0.4117	H6	0.4759	0.6309	0.3137
C10	0.4312	0.7276	0.3333	H7	0.3737	0.7870	0.4190
C11	0.4282	0.6926	0.4013	H8	0.2426	0.8676	0.3159
C12	0.2800	0.7581	0.3027	H9	0.2850	0.7612	0.2582
C13	0.2107	0.5221	0.3691	H10	0.7202	0.8591	0.4490
O1	0.6379	0.8543	0.4304	H11	0.6640	0.6644	0.5240
C14	-0.1722	0.2005	0.3567	H12	0.5377	0.5317	0.5067
C15	0.5688	0.6482	0.5022	H13	0.4979	0.7236	0.5189
C16	0.6824	0.5649	0.4077	H14	0.7009	0.6021	0.3668
O2	-0.0922	0.1697	0.4030	H15	0.6384	0.4529	0.4058
N2	-0.2929	0.1124	0.3427	H16	0.7742	0.5607	0.4329

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C17	0.0680	1.0435	0.1406	H17	-0.3176	0.0302	0.3664
C18	-0.0136	0.7640	0.2053	H18	-0.3477	0.1365	0.3097
C19	-0.0685	0.9224	0.2173	H19	0.0970	1.1384	0.1185
C20	0.0824	0.7434	0.1594	H20	-0.1342	0.9351	0.2480
C21	-0.0291	1.0613	0.1851	H21	-0.0683	1.1683	0.1933
C22	0.1220	0.8874	0.1288	H22	0.1200	0.5506	0.1014
C23	0.1432	0.5751	0.1445	H23	0.1005	0.4889	0.1693
N3	0.2335	0.8729	0.0858	H24	0.2488	0.5761	0.1530
C24	0.3767	0.8784	0.1096	H25	0.6555	0.8714	0.1307
C25	0.4864	0.8571	0.0663	H26	0.7765	0.8024	-0.0380
N4	0.2979	0.8380	-0.0149	H27	0.8387	0.8345	0.0646
C26	0.4453	0.8370	0.0049	H28	0.2762	0.7168	-0.0952
C27	0.6314	0.8568	0.0885	H29	0.2933	0.9156	-0.1019
C28	0.5591	0.8157	-0.0330	H30	0.1425	0.8377	-0.0839
C29	0.7023	0.8160	-0.0107	H31	-0.0943	-0.0091	0.4585
C30	0.1898	0.8520	0.0243	H32	0.1274	-0.1480	0.4674
C31	0.7397	0.8355	0.0497	H33	0.0232	-0.1756	0.4072
O3	0.4038	0.8977	0.1639	H34	0.0242	-0.3092	0.4612
O4	0.0618	0.8482	0.0081	H35	0.4597	1.0733	0.2219
C32	0.2483	0.8261	-0.0793	H36	0.3799	1.3281	0.2866
F1	-0.2771	0.5872	0.1879	H37	0.2857	1.1614	0.2746
F2	0.5324	0.7902	-0.0930	H38	0.3141	1.2845	0.2195

En una modalidad, el compuesto del Ejemplo 33 se proporciona como un material cristalino que comprende la

Forma M2-1. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 33 comprende una forma cristalina de solvato de metanol que, en la presente, se denomina "Forma M2-1" o "M2-1 Forma" del Ejemplo 33. La Forma M2-1 del Ejemplo 33 comprende dos moléculas de metanol para cada molécula del Ejemplo 33.

En una modalidad, la Forma M2-1 del compuesto del Ejemplo 33 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

a = 7.41 Å

b = 9.74 Å

c = 44.55 Å

α = 90.0°

β = 90.0°

γ = 90.0°

Grupo espacial: $P2_12_12_1$

Moléculas del Ejemplo 33/unidad asimétrica: 1

Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria = 3214 $Å^3$

Densidad (calculada) = 1.346 g/cm^3,

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma M2-1 se miden a una temperatura de alrededor de 173 K.

En otra modalidad, la Forma M2-1 del Ejemplo 33 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) simulado sustancialmente similar al patrón de la

Figura 11 y/o por un patrón de PXRD observado sustancialmente similar al patrón de la Figura 11.

Aun en otra modalidad, la Forma M2-1 del Ejemplo 33 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias considerablemente como se enumeran en la Tabla 7.

Tabla 7

Coordenadas atómicas fraccionarias del Ejemplo 33, Forma M2-1 calculadas a una temperatura de alrededor de 173 K; coordenadas atómicas ($x10^4$)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	0.4450	-0.0974	0.0917	O3	0.1923	0.6096	0.0807
Cl2	0.2679	0.9390	-0.0104	O4	0.2649	0.3023	0.0050
N1	0.7146	0.2778	0.1831	O5	-0.0568	0.6980	0.1220
C1	0.6840	-0.0285	0.1346	C32	-0.1535	0.5826	0.1313
C2	0.4628	0.1463	0.1208	O6	0.9895	0.0341	0.2613
C3	0.7574	0.0528	0.1572	C33	0.9227	-0.0982	0.2682
C4	0.5932	0.3851	0.1807	H1	0.8003	0.2727	0.1961
C5	0.4797	0.3617	0.1559	H2	0.7322	-0.1151	0.1310
C6	0.4364	0.5908	0.1933	H3	0.2399	0.6362	0.1632
C7	0.5330	0.2289	0.1438	H4	0.6524	0.5129	0.2154
C8	0.3277	0.5712	0.1678	H5	0.2733	0.4474	0.1327
C9	0.5744	0.4989	0.1993	H6	0.1580	0.6793	0.2204
C10	0.3475	0.4586	0.1493	H7	0.4410	0.7750	0.2571
C11	0.6778	0.1810	0.1617	H8	0.5965	0.6803	0.2452

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C12	0.5397	0.0174	0.1173	H9	0.4092	0.6166	0.2538
C13	0.4025	0.7166	0.2133	H10	0.4409	0.8558	0.1796
O1	0.2131	0.7465	0.2141	H11	0.6171	0.8286	0.1982
C14	0.9038	0.0063	0.1779	H12	0.4636	0.9209	0.2116
C15	0.4684	0.6951	0.2453	H13	1.0747	-0.1382	0.1834
C16	0.4889	0.8419	0.1994	H14	0.9653	-0.1543	0.1555
O2	0.9372	0.0751	0.2007	H15	0.1144	0.0986	0.1246
N2	0.9916	-0.1089	0.1715	H16	-0.0771	0.3508	0.0613
C17	0.3100	0.1985	0.1022	H17	-0.1264	0.1899	0.0990
C18	0.1348	0.1615	0.1093	H18	0.5554	0.3096	0.0504
C19	0.1945	0.3479	0.0644	H19	0.6156	0.2937	0.0840
C20	0.0197	0.3118	0.0715	H20	0.5405	0.4346	0.0725
C21	-0.0095	0.2166	0.0941	H21	0.2431	0.7886	0.0381
C22	0.3427	0.2931	0.0791	H22	0.3851	0.5712	-0.0762
C23	0.5305	0.3367	0.0708	H23	0.3524	0.4052	-0.0410
N3	0.2226	0.4569	0.0426	H24	0.3306	0.8009	-0.0641
C24	0.2578	0.4191	0.0134	H25	0.0254	0.6742	0.1108
N4	0.2870	0.5312	-0.0066	H26	-0.0765	0.5242	0.1430
C25	0.2192	0.5925	0.0539	H27	-0.1958	0.5332	0.1140
C26	0.2741	0.6673	0.0027	H28	-0.2548	0.6110	0.1432
C27	0.2455	0.6972	0.0321	H29	0.9836	0.0467	0.2431
C28	0.2898	0.7686	-0.0207	H30	0.8087	-0.1118	0.2584
C29	0.3530	0.5950	-0.0567	H31	0.9071	-0.1064	0.2896
C30	0.3340	0.4967	-0.0359	H32	1.0070	-0.1664	0.2614
C31	0.3249	0.7337	-0.0493	-	-	-	-

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades de la invención expuestas en la presente. Cabe destacar que todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad, a fin de describir modalidades adicionales. Cabe destacar también que cada elemento individual de las modalidades tiene como fin que se lo combine con todos los demás elementos de cualquiera de las modalidades para describir una modalidad adicional.

DEFINICIONES

Los expertos en el arte podrán tener una mejor comprensión de las características y ventajas de la invención con la lectura de la siguiente descripción detallada. Cabe destacar que ciertas características de la invención que se describen, para mayor claridad, anteriormente y más adelante en el contexto de modalidades individuales, podrán también combinarse para formar una sola modalidad. Por el contrario, las diversas características de la invención que, a los fines de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de estas. Las modalidades identificadas en la presente como ejemplificativas o preferidas pretenden ilustrar y no limitar.

A menos que se especifique lo contrario en la presente, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “uno/a” se pueden referir a uno/a o más.

Como se usa en la presente, el término "compuestos" se refiere al menos a un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) incluye un compuesto de la Fórmula (I) y dos o más compuestos de la Fórmula (I).

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene los suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Las definiciones que se establecen en la presente prevalecerán sobre las definiciones en cualquier otra patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en la presente por referencia.

A continuación se enumeran las definiciones de los diversos términos que se usan para describir la presente descripción. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan en toda la descripción (a menos que se limiten en momentos específicos), ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

En toda la descripción, el experto en el arte puede elegir los grupos y sus sustituyentes, para proveer compuestos y porciones estables.

De acuerdo con una convención usada en el arte, se usa en fórmulas estructurales en la presente para representar el enlace que es el punto de unión de la porción o el sustituyente con el núcleo o la estructura principal.

La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede utilizar para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I) como sólidos amorfos.

Además, cabe destacar que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la Fórmula (I) también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la Fórmula (I) con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por

ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos, y estas se describen en:

a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry,* Capítulo 31, Academic Press (1996);

b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs,* Elsevier (1985);

c) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., ed., Harwood Academic Publishers (1991); y

d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism,* Wiley–VCH (2003).

Además, los compuestos de la Fórmula (I), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior a 99% de un compuesto de la Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que luego se usa o se formula como se describe en la presente. Los compuestos "sustancialmente

puros" de la Fórmula (I) también se contemplan en la presente como parte de la presente invención.

Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" se refieren a un compuesto que es lo suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende comprender compuestos estables.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o en una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para actuar como inhibidor de Btk, o eficaces para el tratamiento o la prevención de condiciones patológicas autoinmunes y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) evitar que ocurra la enfermedad en un mamífero, en particular, cuando el mamífero tiene predisposición a la enfermedad, pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la

enfermedad.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado. Por ejemplo, metilo ($-CH_3$) también incluye grupos metilo deuterados, tales como $-CD_3$.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se trata, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico del sitio o la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) que debe administrarse.

Esta invención también abarca una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la Fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos aceptables desde el punto de vista

farmacéutico (denominados, en forma conjunta, materiales "portadores") y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferentemente, en forma de una composición farmacéutica adaptada a la vía y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, de manera oral, a través de la mucosa o de manera parenteral, que incluye la administración intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intraesternal en formulaciones de unidad de dosis que contienen portadores, adyuvantes y vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa, y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales, tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, y un agente de desintegración, tal como crospovidona. La mezcla del portador puede colocarse en una cápsula de gelatina o puede tener forma de comprimido. La composición farmacéutica puede administrarse en forma de dosificación oral o, por ejemplo, como una infusión.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser en forma, por ejemplo, de un comprimido, una cápsula, una cápsula líquida, una suspensión

o un líquido. Preferentemente, la composición farmacéutica presenta una forma de unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad del ingrediente activo en el intervalo de alrededor de 0.1 a 1000 mg, preferentemente, de alrededor de 0.25 a 250 mg y, con mayor preferencia, de alrededor de 0.5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente, en función de la afección del paciente y de otros factores, pero puede determinarse usando métodos de rutina.

Todas las composiciones farmacéuticas que se contemplan en la presente pueden administrarse, por ejemplo, de manera oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales de ejemplo incluyen, entre otras, comprimidos, pastillas, caramelos, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elíxires. Las composiciones farmacéuticas previstas para la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para fabricar composiciones farmacéuticas previstas para la administración oral. A fin de proveer preparaciones farmacéuticas de sabor agradable, una composición

farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener, al menos, un agente seleccionado de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, emolientes, antioxidantes y agentes conservantes.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mezclando, al menos, un compuesto de la Fórmula (I) con, al menos, un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico no tóxico adecuado para la fabricación de comprimidos. Por ejemplo, los excipientes incluyen, entre otros, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes de fijación, tales como almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede no estar recubierto o puede estar recubierto mediante técnicas conocidas, a fin de disimular el sabor desagradable de un fármaco o retrasar la desintegración y la absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal y, de esa manera, prolongar los efectos del ingrediente activo durante más tiempo. Los ejemplos de materiales hidrosolubles para disimular el sabor incluyen, entre otros, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los ejemplos de

materiales demoradores incluyen, entre otros, etilcelulosa y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un portador hidrosoluble, tal como polietilenglicol, y al menos un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida y aceite de oliva.

Una suspensión acuosa puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una solución acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, entre otros, agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetilen-

oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener, al menos, un conservante, tal como p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos, un agente colorante; al menos, un agente saborizante; y/o al menos, un agente endulzante, incluidos, entre otros, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo, suspendiendo, al menos un compuesto de la Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de coco; o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener, al menos, un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina sólida y alcohol de cetilo. A fin de obtener una suspensión oleosa de sabor agradable, puede agregarse, al menos, uno de los agentes endulzantes descritos anteriormente y/o, al menos, un agente saborizante a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa también puede contener, al menos, un conservante, incluidos, entre otros, un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado y alfa-tocofenol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante, al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados son como se describieron anteriormente. Los ejemplos de conservantes incluyen, entre otros, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener, al menos, un excipiente, incluido, entre otros, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de la Fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de la Fórmula (I) puede formarse con ingredientes conocidos en una forma conocida. Por ejemplo, la fase oleosa puede proveerse mediante un aceite vegetal, tal como aceite de oliva y aceite de arachis, un aceite mineral, tal como parafina líquida, y mezclas de estos. Si bien la fase puede comprender solo un emulsionante, puede comprender una mezcla de, al menos, un emulsionante con una grasa o con un aceite, o con ambos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, entre otros, fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol,

tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante con o sin el estabilizador constituye la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente endulzante, un agente saborizante, un agente conservante y/o un agente antioxidante. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para usar en una formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol de cetoestearilo, alcohol de miristilo, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, distearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales conocidos en el arte.

Los compuestos de la Fórmula (I) también se pueden administrar, por ejemplo, de manera intravenosa, subcutánea y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos de formas inyectables incluyen, entre otros, soluciones acuosas estériles que comprenden solventes y

vehículos aceptables, tales como agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden presentar la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para usar en formulaciones para la administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, bencilalcohol, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos amortiguadores. En las artes farmacéuticas, se conocen ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. El ingrediente activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados, que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente

o solvente aceptable para la administración parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden usar, se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como un solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, pueden usarse en la preparación de inyectables.

Una microemulsión de aceite en agua estéril inyectable puede prepararse, por ejemplo, mediante 1) disolución de, al menos, un compuesto de la Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinación de la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesamiento de la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, una solución o suspensión acuosa estéril puede prepararse con un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, tal como 1,3-butandiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un

solvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes y vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de administración de fármacos (SEDDS), tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica, tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado, tal como tensioactivo CREMOPHOR® (BASF), u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrogenfosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las

ciclodextrinas, tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o los derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden usarse de manera beneficiosa para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con métodos farmacéuticos convencionales, a fin de producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluidos los seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, amortiguadores, etc. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse de manera adicional con recubrimientos entéricos. Las composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de varios factores, que incluyen la edad, el peso,

el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular que se emplea. Por ello, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria mediante métodos estándares. Puede ser adecuada una dosis diaria de alrededor de 0.001 a 100 mg/kg en peso corporal, preferentemente, de alrededor de 0.0025 a alrededor de 50 mg/kg en peso corporal y, con máxima preferencia, de alrededor de 0.005 a 10 mg/kg en peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis por día. Otros cronogramas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

A los efectos terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan de manera ordinaria con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada. Si se administran de manera oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio del ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol de polivinilo, y luego, se producen comprimidos y cápsulas para la administración conveniente. Las cápsulas o comprimidos

pueden contener una formulación para la liberación controlada como en el caso de una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado de cualquier portador, adyuvante y vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) que se describe en la presente, o un profármaco de este, y un portador, adyuvante o vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad de cinasa, incluida la modulación de Btk. Otros tipos de actividad de cinasa que pueden ser modulados por los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, la familia Tec de compuestos, tales como BMX, Btk, ITK, TXK y Tec, y sus mutantes.

En consecuencia, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar afecciones asociadas a la modulación de la actividad de cinasa y, en particular, la inhibición selectiva de la actividad de Btk. Las afecciones incluyen las enfermedades mediadas por linfocitos B, en donde los niveles de citocina son modulados como consecuencia de la

señalización intracelular.

Como se usan en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan una medida curativa o profiláctica, o ambas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o demorar el inicio de la enfermedad o trastorno, lograr la reducción total o parcial de los síntomas o las condiciones patológicas, y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

En función de su actividad como inhibidores de Btk, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a la citocina, que incluyen, entre otras, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes, tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; trastornos óseos destructivos, tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica; trastornos angiogénicos, tales como tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas, tales como sepsis, choque séptico y Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia

cerebral o enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas, enfermedades oncológicas y enfermedades virales, tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH, y retinitis por CMV y SIDA, respectivamente.

Más en particular, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, entre otras, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria adulta, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, ateroesclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de linfocitos pancreáticos; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, enfermedad de

Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dermatomiositis, uveítis, enfermedad del anti-factor VIII, espondilitis anquilosante, miastenia grave, enfermedad de del buen pastor, síndrome antifosfolipídico, vasculitis asociada a ANCA, dermatomiositis/polimiositis, malaria cerebral, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos al aloinjerto, fiebre y mialgias debido a infecciones, caquexia secundaria a las infecciones, formación de mieloides, formación de cicatrices tisulares, colitis ulcerosa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesiones traumáticas; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales, que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o tumores malignos y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en apoplejía y ataques cardíacos, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregabilidad

plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome del choque tóxico, afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo al aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. De manera alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de lesión por isquemia-reperfusión, que incluye lesión por isquemia-reperfusión cerebral derivada de apoplejía, y lesión por isquemia-reperfusión cardíaca derivada de infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido es aquel en donde la afección es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de Btk de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles, tales como prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). En consecuencia, las afecciones asociadas a Btk incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor como consecuencia del cáncer, odontalgia y dolor artrítico. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, entre otros, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones

por retrovirus, que incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando las expresiones "afección asociada a Btk" o " enfermedad o trastorno asociados a Btk" se usan en la presente, cada una pretende abarcar todas las afecciones antes identificadas como si se repitieran en su totalidad, así como cualquier otra afección que sea afectada por la actividad de cinasa Btk.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir Btk.

Una modalidad proporciona métodos para el tratamiento de tales afecciones asociadas a la cinasa Btk, que comprende administrar al sujeto que lo necesita al menos un compuesto de la Fórmula (I). Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de tales afecciones. Los métodos de la presente modalidad se pueden usar para tratar las afecciones asociadas a la cinasa Btk, tales como el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, incluidas, entre otras, SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS), rechazo al trasplante,

diabetes tipo 1, nefritis membranosa, enfermedad intestinal inflamatoria, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré), pénfigo vulgar y asma.

Los métodos para el tratamiento de afecciones asociadas a la cinasa Btk pueden comprender administrar al menos un compuesto de la Fórmula (I) solo o combinado entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para el tratamiento de esas afecciones. Se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de la Fórmula (I) y otros agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de tales afecciones. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que es eficaz para tratar las afecciones asociadas a la cinasa Btk. La combinación de los compuestos es, preferentemente, una combinación sinérgica. La sinergia, como la describe, por ejemplo, Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), ocurre cuando el efecto (en este caso, inhibición de Btk) de los compuestos administrados en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran individualmente como un solo agente.

En general, el efecto sinérgico se demuestra con mayor claridad en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia se puede expresar en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto anti-Btk o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Los ejemplos de estos otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides, rolipram, calfostina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocina (CSAID), imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas como la que se describe en la patente estadounidense N.° 4,200,750; Interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides, tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos, tales como azathiprine y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-α, tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de estos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente

invención, se pueden emplear, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference* (PDR) o según lo determine un experto en el arte. En los métodos de la presente invención, los otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, durante o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a la cinasa Btk, que incluyen afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ y TNF-α, como se describió anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos, como se describió anteriormente, y se pueden formular, por ejemplo, mediante el uso de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con las técnicas conocidas por los expertos en el arte de la formulación farmacéutica.

Otra modalidad proporciona los compuestos de la Fórmula (I) para usarlos durante la terapia. En la presente modalidad, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).

La presente invención también proporciona el uso de

los compuestos de la Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria. En la presente modalidad, el uso para la elaboración de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento de profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer. La presente modalidad puede incluir el uso para la elaboración de un medicamento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento de profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

En consecuencia, la presente invención también incluye composiciones que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (I) y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Un "portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a medios generalmente aceptados en el estado de la técnica para suministrar agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores aceptables desde el punto de vista

farmacéutico se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de los expertos en el arte. Estos incluyen, entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Los portadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por los expertos en el arte. Las descripciones de portadores adecuados aceptables desde el punto de vista farmacéutico y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.a edición (1985), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se trata, lo cual puede depender de la necesidad de tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco que debe administrarse. En general, si bien se contemplan

otros modos de administración, se prefiere la administración tópica para las enfermedades cutáneas y el tratamiento sistemático para las afecciones cancerígenas o precancerígenas. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en forma oral, por ejemplo, en forma comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas, que incluyen jarabes; en forma tópica, por ejemplo, en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; en forma sublingual; en forma bucal; en forma parenteral, por ejemplo, mediante técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); en forma nasal, por ejemplo, mediante atomizador para inhalaciones; en forma tópica, por ejemplo, en forma de crema o ungüento; en forma rectal, por ejemplo, en forma de supositorios; o en forma liposómica. Se pueden administrar formulaciones de dosis unitarias que contienen diluyentes o vehículos no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación extendida se pueden lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular, en el caso de la liberación extendida, con dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Ejemplos de composiciones para la administración tópica incluyen un portador tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para generar volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes, tales como los que se conocen en el arte; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes, tales como los que se conocen en el arte. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma oral mediante la administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, por medio de comprimidos moldeados, comprimidos prensados o comprimidos liofilizados. Ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de rápida disolución, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. Estas formulaciones también pueden incluir excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente auxiliar de la adhesión mucosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa

sódica (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Ejemplos de composiciones para la administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como los que se conocen en el arte.

Ejemplos de composiciones para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes adecuados no tóxicos aceptables para la administración parenteral, tales como manitol, 1,3-butandiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes dispersantes, humectantes o de suspensión adecuados, que incluyen monoglicéridos y diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Ejemplos de composiciones para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como

manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente, pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto en el arte e incluye cantidades de dosis ejemplificativas para un mamífero de alrededor de 0.05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que se pueden administrar en una sola dosis o en la forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces por día. Se comprenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular pueden variar y dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, con máxima preferencia, especies de mamíferos, tales como seres humanos, y animales domésticos, tales como perros, gatos, caballo y similares.

Por ello, cuando se usa el término "paciente" en la presente, este incluye todos los sujetos, con mayor preferencia, especies de mamíferos, afectados por la mediación de los niveles de la enzima Btk.

En uno o más ensayos descritos a continuación, se evaluaron ejemplos de los compuestos de la Fórmula (I) como se especifica en la sección "Ejemplos" más abajo.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores IC_{50} iguales o menores que 6 nM, por ejemplo, de 0.001 a 6 nM, según la medición realizada en el ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas. Preferentemente, los compuestos de la Fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores IC_{50} iguales o menores que 2 nM, por ejemplo, de 0.001 a 2 nM. Otros compuestos preferidos, inhiben las enzimas Btk con valores IC_{50} iguales o menores que 1.0 nM, por ejemplo, de 0.001 a 1.0 nM.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) presentan una menor inhibición de la cinasa Jak2 caracterizada por valores IC_{50} por encima de 50 nM, por ejemplo, mayores que 250 nM, según la medición del ensayo de la tirosina cinasa Jak2. Preferentemente, los compuestos de la Fórmula (I) inhiben las enzimas Jak2 con valores IC_{50} mayores que 400 nM, por ejemplo, con valores IC_{50} mayores que 700 nM.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I)

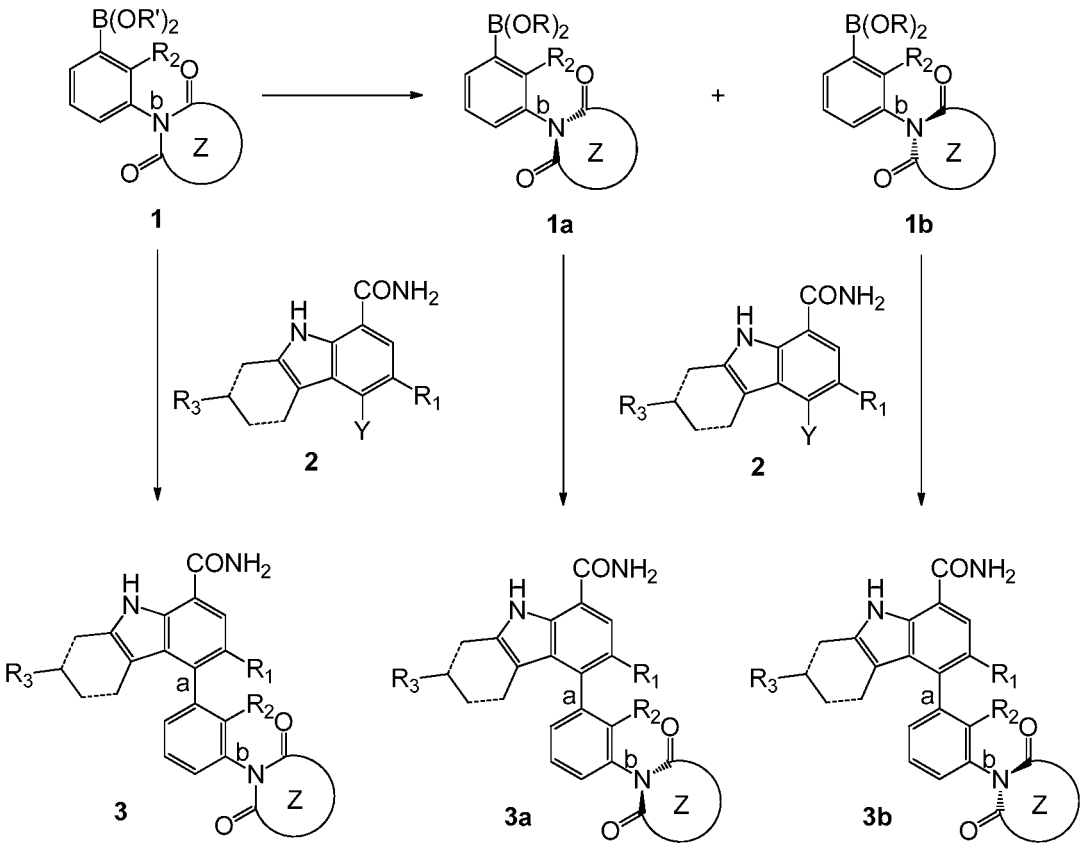
tienen relaciones de selectividad de cinasa de la actividad de inhibición de Btk sobre la actividad de inhibición de Jak2 caracterizada por relaciones de valores de inhibición IC_{50} de Jak2, según la medición del ensayo de la tirosina cinasa Jak2, con respecto a los valores de inhibición IC_{50} de Btk, según la medición del ensayo de enzimas Btk humanas recombinantes, de 150 y más, por ejemplo, relaciones de 300 y más. Preferentemente, los compuestos de la Fórmula (I) tienen relaciones de valores de inhibición IC_{50} de Jak2 con respecto a valores de inhibición IC_{50} de Btk de 400 y más, por ejemplo, relaciones de 500 y más.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) tienen potencia mejorada en el ensayo de sangre de expresión CD69 estimulado por BCR con valores IC_{50} de 250 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 250 nM. Con mayor preferencia, los compuestos de la Fórmula (I) tienen potencia en el ensayo de sangre de expresión CD69 estimulado por BCR con valores IC_{50} de 160 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 160 nM; y con valores IC_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 100 nM.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar según los métodos que se muestran en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



Los ésteres borónicos sustituidos 1, en donde Z representa un anillo heretocíclico bicíclico fusionado o monocíclico sustituido (sustituyente Q en los compuestos de la Fórmula (I)), se pueden hacer reaccionar con carbazolcarboxamidas o tetrahidrocarbazolcarboxamidas sustituidas 2 (en donde Y es un grupo adecuado, tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi) para obtener los compuestos 3. Esta reacción se puede realizar con el uso de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de tripotasio, y un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio, cloruro de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), o cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio(II), en un solvente adecuado, tal como dioxano o tetrahidrofurano, opcionalmente con un cosolvente adecuado, tal como agua. Las reacciones de acoplamiento son comúnmente conocidas como reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, y son conocidas en la literatura química (véase, por ejemplo, Heravi, M.M. et al., *Tetrahedron*, 68:9145 (2012), y referencias allí citadas).

Debido a la naturaleza no simétrica de los anillos conectados mediante los enlaces simples a y b en el Esquema de reacción 1, y debido a la rotación limitada alrededor de estos enlaces provocada por la inhibición estérica, los compuestos de la presente invención muestran quiralidad, conocida como atropisomerismo De este modo, en ciertas condiciones, tales como cromatografía de una fase estacionaria quiral, los cuatro atropisómeros diastereoméricos (que surgen de la rotación limitada alrededor de los dos ejes estereogénicos) pueden observarse como cuatro picos individuales en el cromatograma. Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden aislar como mezclas estables de dos a cuatro atropisómeros diastereoméricos o como atropisómeros diastereoméricos simples.

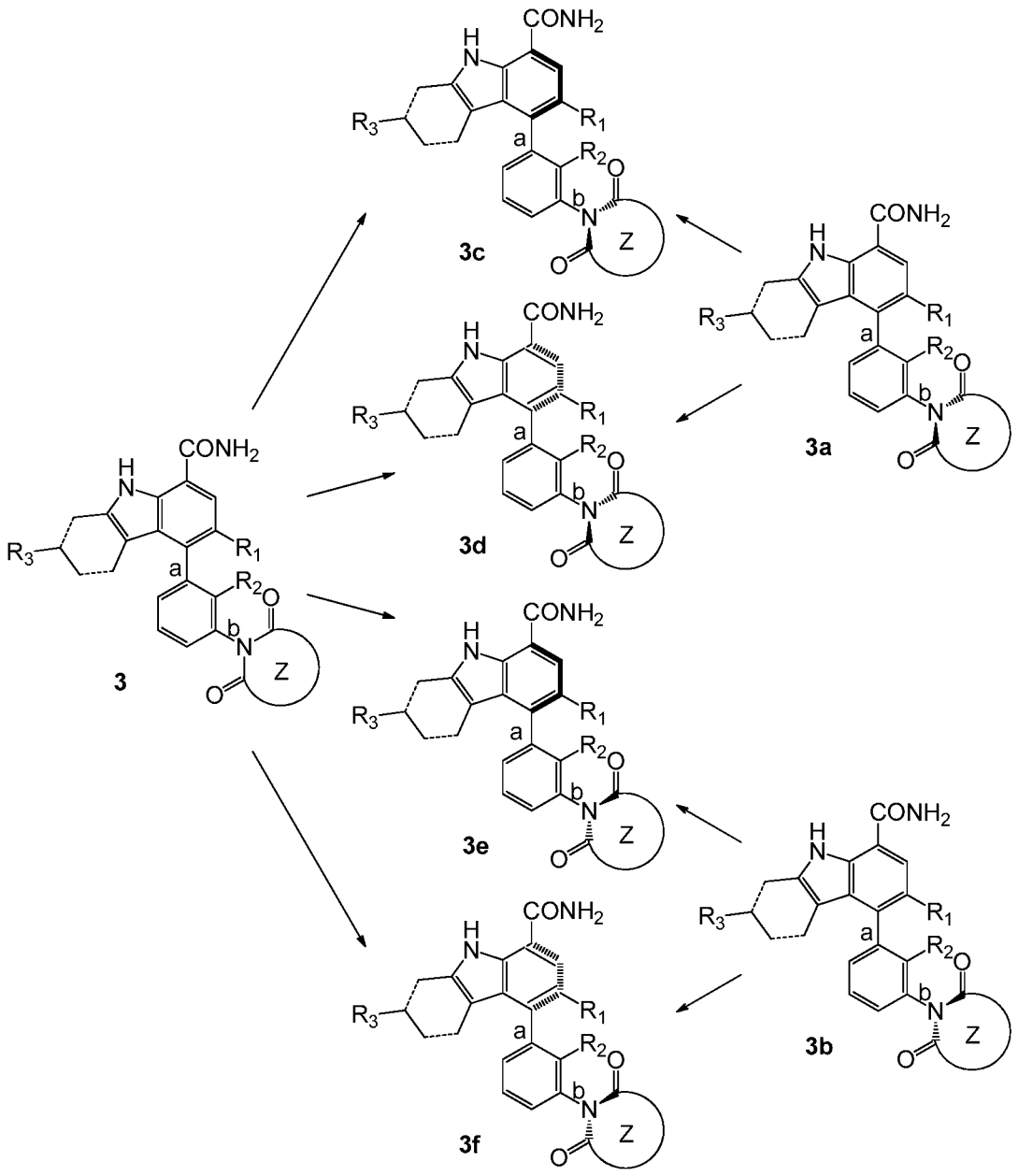
Debido a que 1 es racémico, los compuestos 3 normalmente estarán aislados como mezclas de cuatro

atropisómeros diastereoméricos. De manera alternativa, los compuestos racémicos 1 se pueden convertir en atropisómeros 1a y 1b simples, con las configuraciones absolutas mostradas, mediante el uso de los métodos conocidos en el arte, tales como la cromatografía preparativa en una fase estacionaria quiral. Las reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura descritas anteriormente pueden convertir luego los compuestos 1a en compuestos 3a, o 1b en 3b, con las configuraciones absolutas que se muestran alrededor del enlace b pero una mezcla de dos configuraciones alrededor del enlace a, siempre que las condiciones de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura sean tales que no se produzca la isomerización alrededor del enlace b. Por lo tanto, los compuestos 3a y 3b existirán como una mezcla de dos atropisómeros diastereoméricos.

Como se muestra en el Esquema de reacción 2, los compuestos 3, que son mezclas de cuatro atropisómeros diastereoméricos, se pueden separar en cuatro atropisómeros diastereoméricos estables simples 3c, 3d, 3e y 3f, con el uso de los métodos conocidos en el arte, tales como cromatografía en una fase estacionaria quiral. De manera alternativa, los compuestos 3a (mezclas de dos atropisómeros diastereoméricos) se pueden separar en los atropisómeros estables simples 3c y 3d, y los compuestos 3b (mezclas de dos atropisómeros diastereoméricos) pueden separarse igualmente en los

atropisómeros estables simples 3e y 3f.

Esquema de reacción 2



En el caso en que 2 es una carboxamida de tetrahidrocarbazol sustituida (donde las líneas puntadas representan enlaces simples), 2 contiene también un centro quiral y, de este modo, puede existir como un

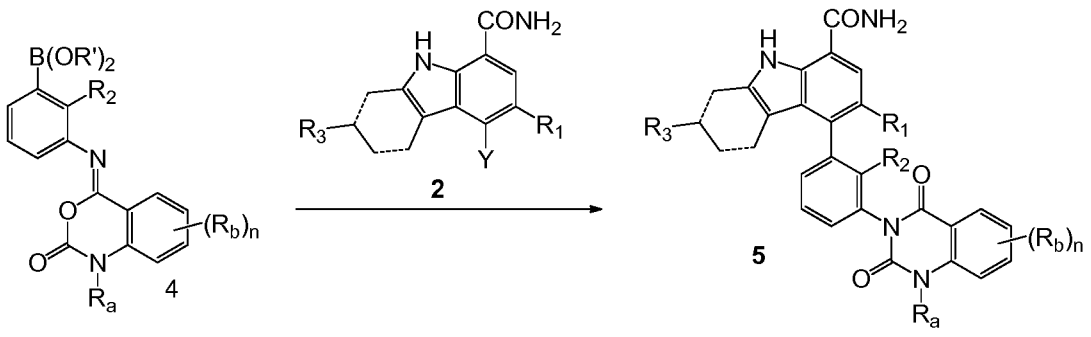
racemato. En este caso, los compuestos 3 preparados de estos compuestos 2 existirán como una mezcla de ocho diastereómeros, 3a y 3b existirán cada uno como una mezcla de cuatro diastereómeros, y cada uno de 3c, 3d, 3e y 3f existirá como una mezcla de dos diastereómeros. Cualquiera de estas mezclas también se puede separar en diastereómeros estables simples, mediante métodos conocidos en el arte, tales como la cromatografía en una fase estacionaria quiral. De manera alternativa, los compuestos 2 se pueden convertir en dos enantiómeros separados mediante el uso de métodos conocidos en el arte, tales como cromatografía en fase estacionaria quiral.

En algunos casos donde uno de los intermediarios de acoplamiento 1 ó 2 en el Esquema de reacción 1 es no racémico, la inducción quiral puede producirse durante las reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura que se muestran en el Esquema de reacción 1. En estos casos, se pueden obtener las mezclas de diastereómeros que no sean mezclas equimolares; es decir, el producto 3 puede ser una mezcla de diastereómeros en donde uno o más de los diastereómeros que tienen un enlace a con una configuración absoluta, está presente en mayor medida que uno o más diastereómeros que tienen enlace a con la configuración

absoluta opuesta.

Un método alternativo para la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I) se muestra en el Esquema de reacción 3. Una 4-arilimino-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ona 4 sustituida de forma adecuada puede reaccionar con 2 en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, según se describió anteriormente, para obtener los compuestos de la Fórmula (I) con estructura 5. Durante el trascurso de la reacción, la porción de 4-arilimino-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ona presente en 4 se reordena en la porción 3-arilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona presente en el producto de reacción 5.

Esquema de reacción 3



Los compuestos 1 del Esquema de reacción 1, usados en la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante varios métodos. Algunos de estos métodos se muestran en el Esquema de reacción 4. Un anhídrido isatoico 6 puede reaccionar con una anilina

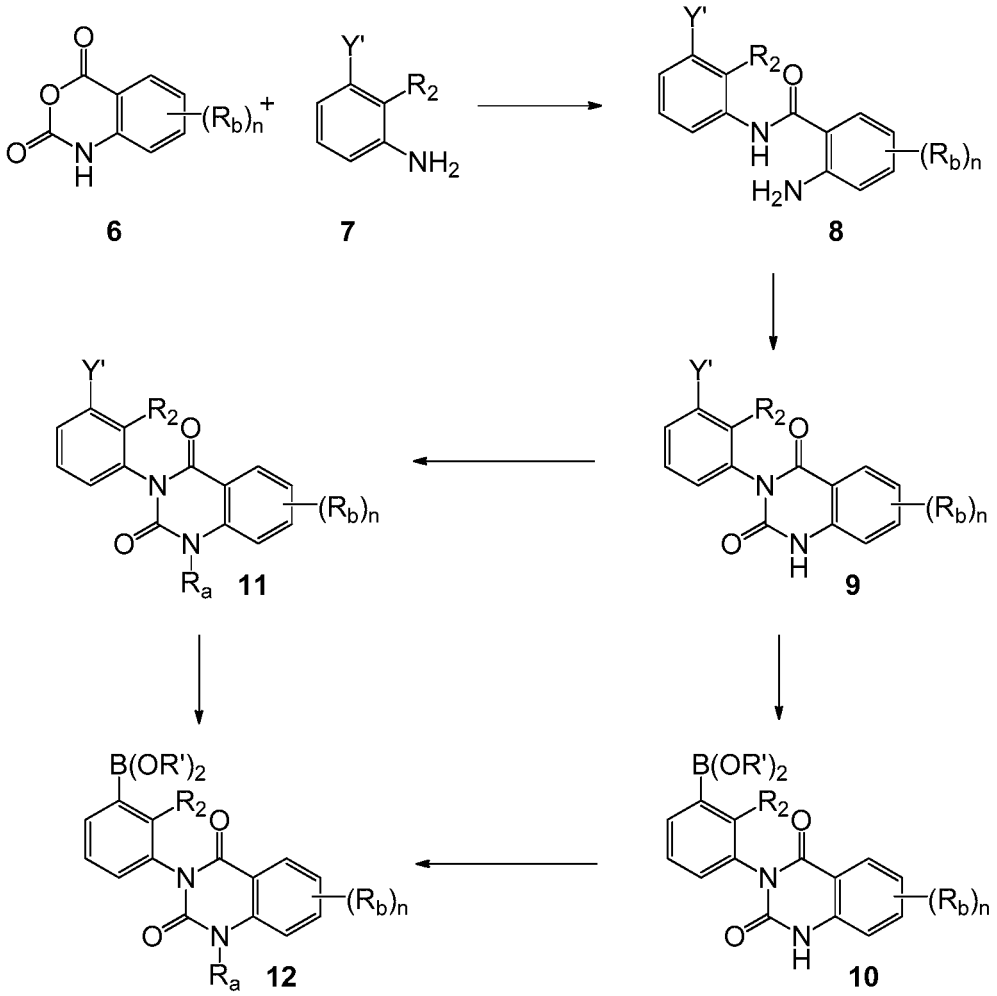
sustituida 7 (en donde Y' es un grupo adecuado, tal como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi) para obtener una amida 8. Las reacciones se pueden realizar en una variedad de condiciones, por ejemplo mediante calentamiento en un solvente adecuado, o calentamiento en presencia de un reactivo auxiliar como trimetilaluminio. Un compuesto 8 se puede convertir en una quinazolindiona 9, por ejemplo mediante el tratamiento en un solvente adecuado con fosgeno o trifosgeno. De manera opcional, 9 se puede convertir en el éster de boronato 10 correspondiente (que es un Ejemplo de un compuesto 1 del Esquema de reacción 1), mediante el uso de métodos conocidos en la literatura química (véase, por ejemplo, Ishiyama, T. et al., *Tetrahedron*, 57:9813 (2001), y las referencias allí citadas). Algunos ejemplos de los métodos son la reacción de 9 con un reactivo de borilación, tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) o 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) en presencia de una base, tal como acetato de potasio y un catalizador adecuado, por ejemplo, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) en un solvente adecuado.

De manera alternativa, un compuesto 9 se puede convertir de manera opcional en un compuesto 11, donde R_a es un grupo alquilo, con el uso de métodos conocidos en

la literatura química, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente alquilante, tal como iodometano o trideuteroiodometano en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio. Un compuesto 11 se puede convertir en el éster de boronato 12 correspondiente (que es un ejemplo del compuesto 1 del Esquema de reacción 1) mediante el uso de los mismos métodos descritos anteriormente. Un compuesto 10 también se puede convertir opcionalmente en el compuesto 12 correspondiente, mediante métodos similares a los descritos para la conversión de 9 en 11.

Los compuestos 10 y 12 muestran quiralidad debido a la rotación entorpecida alrededor del enlace simple que conecta el anillo de fenilo sustituido con la porción quinazolindiona. Si se desea, estos compuestos se pueden separar en atropisómeros enantioméricos individuales, por ejemplo, mediante cromatografía en una fase estacionaria quiral. Los atropisómeros enantioméricos individuales de 10 luego se pueden convertir opcionalmente en atropisómeros enantioméricos estables de 12, como se describió anteriormente, para obtener ciertos ejemplos de los compuestos 1a o 1b del Esquema de reacción 1. Asimismo, las quinazolindionas racémicas 12 también se pueden separar en atropisómeros enantioméricos individuales.

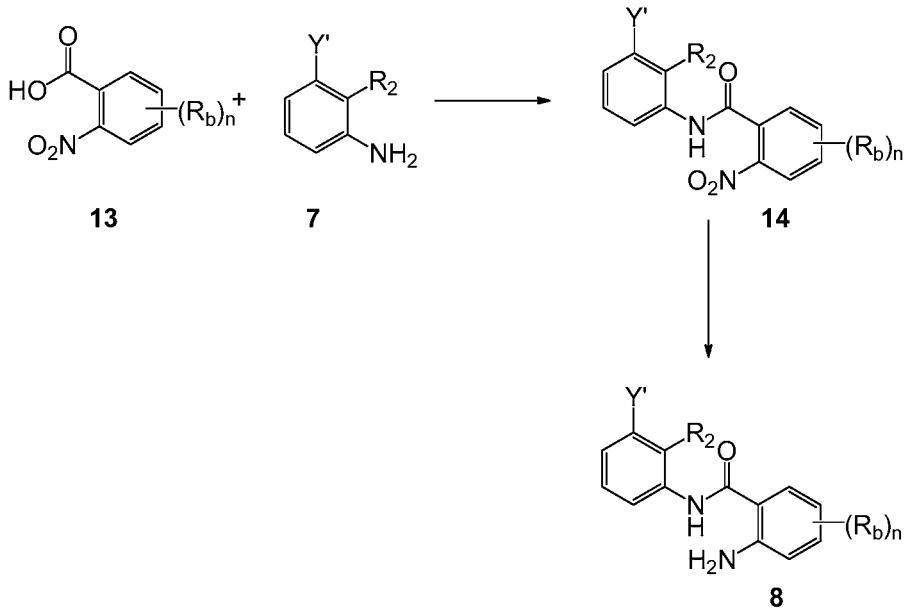
Esquema de reacción 4



Una síntesis alternativa de los compuestos intermediarios 8 del Esquema de reacción 4 se muestra en el Esquema de reacción 5. Un ácido 2-nitrobenzoico sustituido 13 se puede convertir en un compuesto 14 mediante el uso de reacciones formadoras de enlaces de amida conocidas, por ejemplo, mediante la conversión de 8 en el cloruro del ácido carboxílico correspondiente y la reacción con una anilina sustituida 7 o mediante la reacción directa de 13 y 7 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como

hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), o una mezcla de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (EDC) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), con el uso de los métodos conocidos en la literatura. Luego, el grupo nitro de 14 se puede reducir mediante uno de los distintos métodos conocidos en la literatura para obtener el compuesto 8 del Esquema de reacción 4.

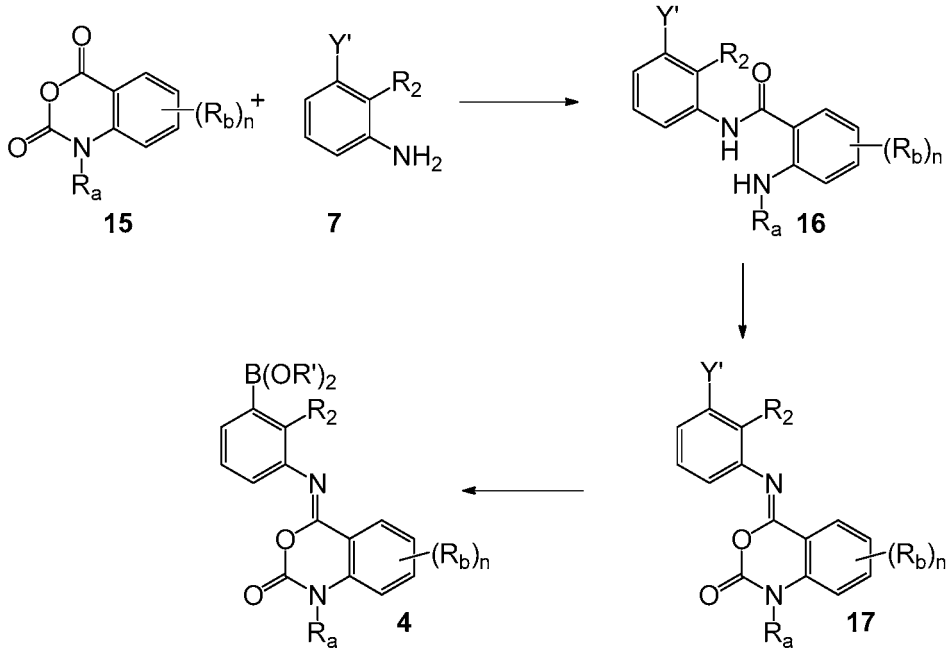
Esquema de reacción 5



Los compuestos 4 del Esquema de reacción 3 se pueden preparar con el método que se muestra en el Esquema de reacción 6. Un anhídrido isatoico N-sustituido 15, en donde R_a es un grupo alquilo, puede reaccionar con una anilina sustituida 7 para producir una amida 16. Las reacciones se pueden llevar a cabo en una variedad de condiciones como se describió anteriormente, por ejemplo, mediante calentamiento

en presencia de un reactivo auxiliar, tal como trimetilaluminio. Un compuesto 16 se puede convertir en una ariliminobenzoxazinona sustituida 17, por ejemplo, mediante el tratamiento de un solvente adecuado con fosgeno o trifosgeno. Un compuesto 17 se puede convertir luego en el éster de boronato 4 correspondiente, mediante el uso de métodos similares a los descritos anteriormente para la conversión de un compuesto 10 o un compuesto 11 en un compuesto 12 (véase el Esquema de reacción 4).

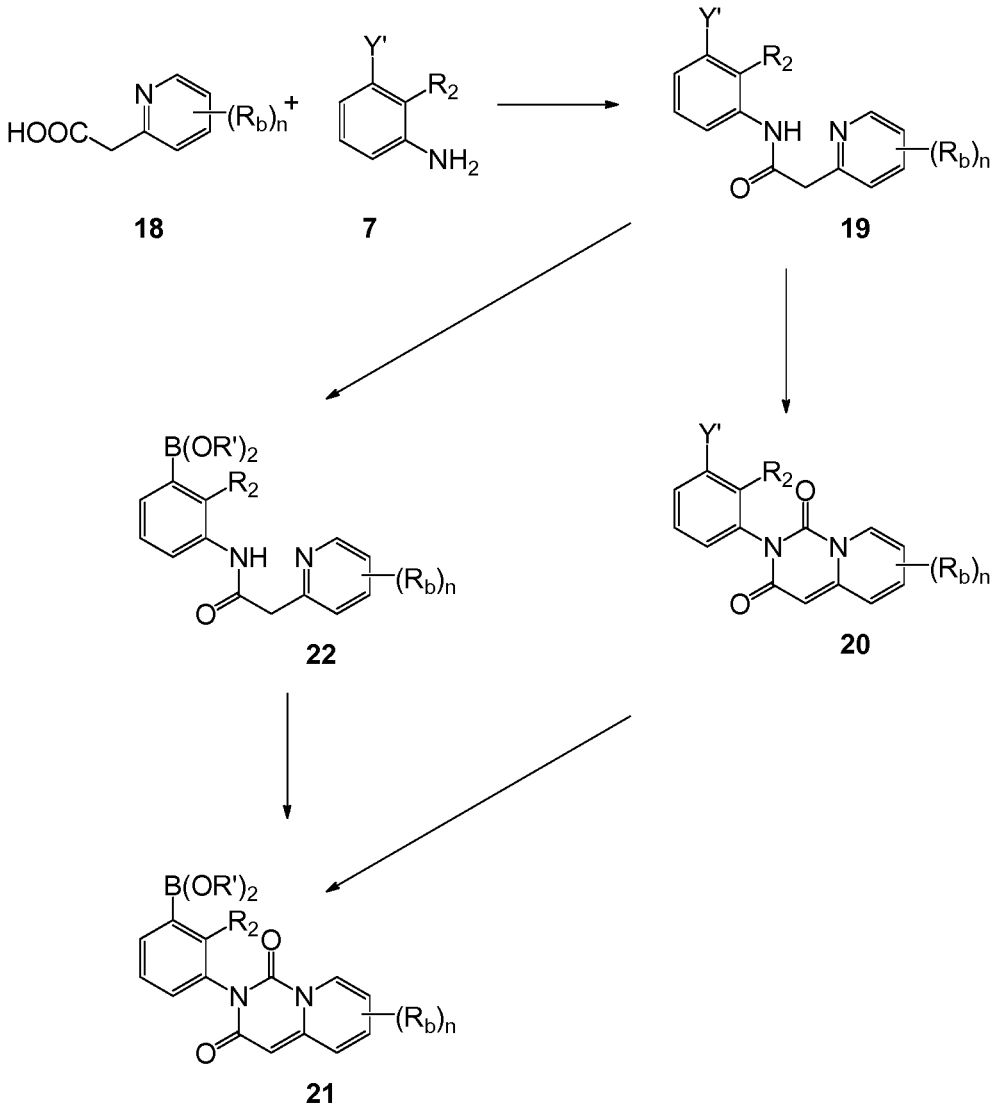
Esquema de reacción 6



Algunos métodos adicionales que se pueden usar para preparar ciertos compuestos 1, usados en la preparación de los compuestos de la Fórmula (I), se muestran en el Esquema de reacción 7. Un ácido piridil-

2-acético sustituido 18, o una sal de un ácido piridil-2-acético sustituido, tal como una sal de sodio (que está disponible en el comercio o se puede preparar mediante métodos conocidos en la literatura química) pueden reaccionar con una anilina 7 en una variedad de métodos conocidos en la literatura química para obtener una amida 19. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), o una mezcla de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (EDC) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Una amida 19 se puede convertir en la 1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona 20 mediante el calentamiento con un reactivo, tal como carbonildiimidazol en un solvente adecuado, tal como tolueno. Un compuesto 20 se puede convertir en el éster de boronato 21 correspondiente (que es un ejemplo de un intermediario 1 del Esquema de reacción 1) mediante los métodos mencionados anteriormente (véase el Esquema de reacción 4). De manera alternativa, un compuesto 19 se puede convertir en el éster de boronato 22 correspondiente, con el uso de los métodos mencionados anteriormente (véase Esquema de reacción 4), y luego la conversión de 22 a 21 mediante el calentamiento con un reactivo, tal como carbonildiimidazol.

Esquema de reacción 7

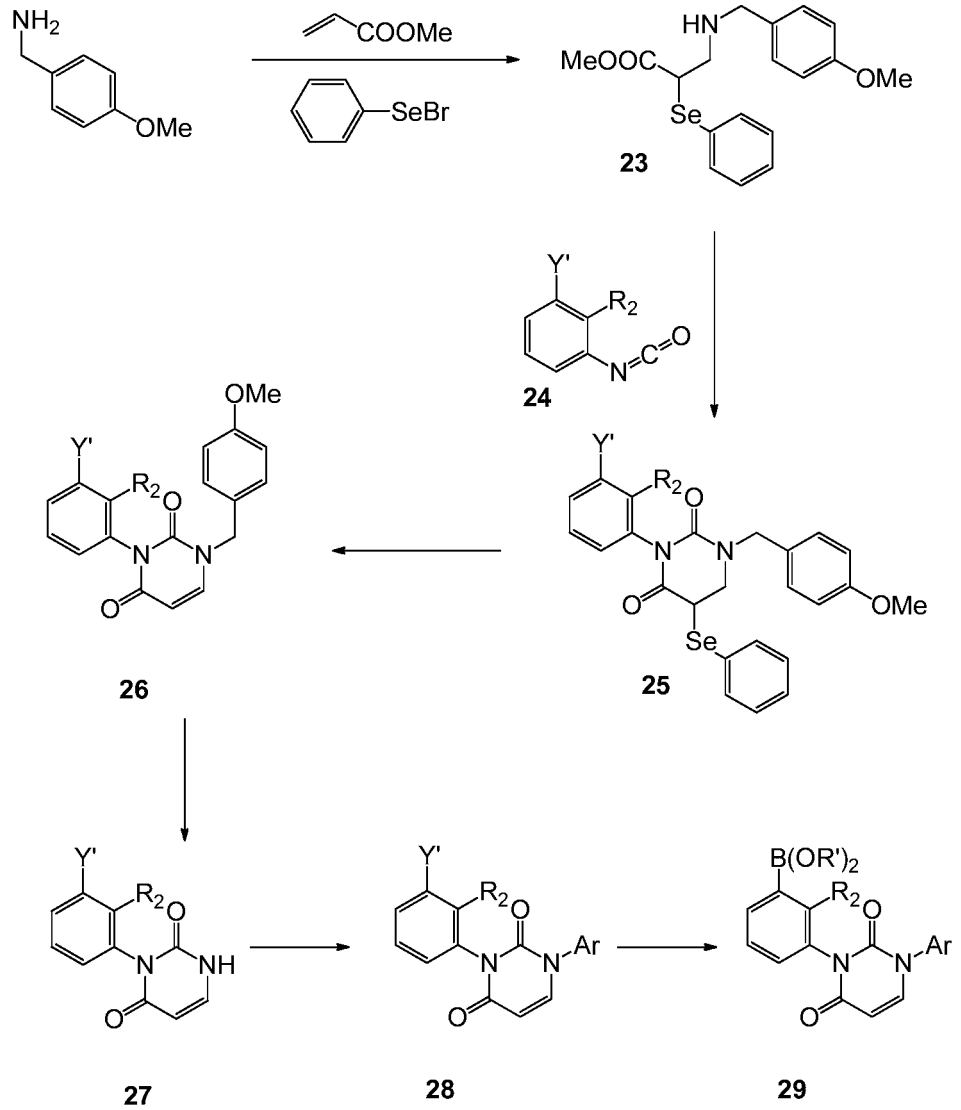


En el Esquema de reacción 7, el anillo de piridilo en las estructuras mostradas también se puede reemplazar con otro heterociclo de nitrógeno, tal como tiazol. En este caso, los compuestos 20 y 21 correspondientes contendrán una porción 5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-5,7(6H)-diona en lugar de la porción 1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona mostrada.

Los compuestos 21 muestran quiralidad debido a la rotación

entorpecida alrededor del enlace simple que une el anillo de fenilo sustituido con la porción 1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona sustituida. Si se desea, estos compuestos racémicos se pueden resolver en atropisómeros enantioméricos individuales, por ejemplo mediante cromatografía en una fase estacionaria quiral, para obtener ciertos ejemplos de los intermediarios 1a y 1b del Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 8



La preparación de un compuesto 1 del Esquema de

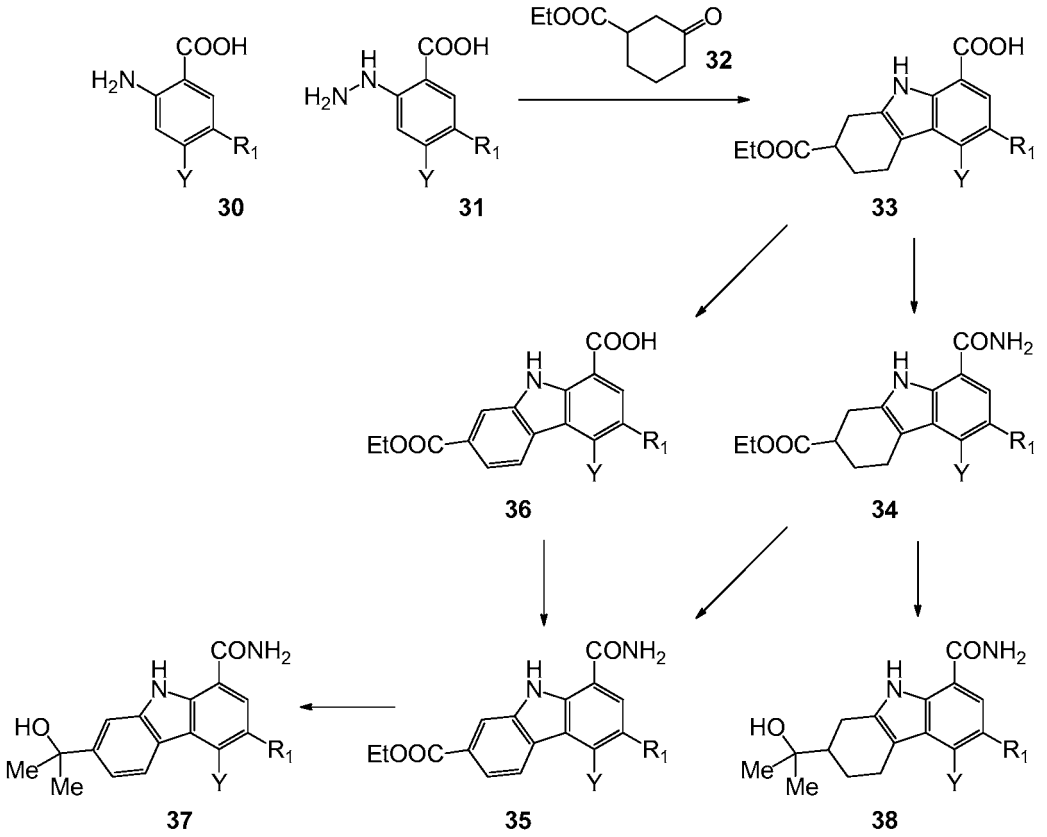
reacción 1, en donde Z representa una porción pirimidin-1,3-diona sustituida, se puede lograr mediante el uso del método mostrado en el Esquema de reacción 8, y luego un procedimiento general informado por J. Cao y X. Huang (*Synthetic Commun.* 2009, 39, 205). El compuesto 23 se puede preparar mediante la reacción de p-metoxibencilamina, acrilato de metilo y bromuro de fenilselenilo. Este material se puede hacer reaccionar con el isocianato de arilo 24 adecuado (que se puede preparar de la anilina 7 que se muestra en el Esquema de reacción 4, con el uso de los métodos conocidos en la literatura química) para obtener la dihidropirimidin-1,3-diona 25 sustituida. El tratamiento de este compuesto con el agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, puede producir la pirimidin-1,3-diona 26 sustituida. La eliminación del grupo p-metoxibencilo 26 se puede lograr a través de varios métodos informados en la literatura química, por ejemplo, mediante el tratamiento con una mezcla de ácido trifluorometansulfónico y ácido trifluoroacético (como se informa en Wu, F. et al., *J. Org. Chem.*, 69:9307 (2004)). La pirimidin-1,3-diona 27 resultante se puede hacer reaccionar con ácido arilborónico, tal como ácido 4-fluorobencenborónico, por ejemplo con el uso de las condiciones descritas en Jacobsen, M.F. et al. (*J. Org. Chem.*, 71:9183 (2006)) para proporcionar 28 (en donde Ar representa 4-fluorofenilo). Esto se puede convertir luego en

éster de boronato 29, que es un ejemplo del compuesto 1 del Esquema de reacción 1, con el uso de métodos similares a los descritos anteriormente.

Los compuestos 2 que se muestran en el Esquema de reacción 1, usados en la preparación de los compuestos de la Fórmula (I), se pueden preparar mediante los procedimientos que se muestran en el Esquema de reacción 9. Un ácido 2-aminobenzoico 30 sustituido (conocido en la literatura, o preparado mediante los procedimientos conocidos en la literatura) se puede convertir en el ácido 2-hidrazinilbenzoico 31 correspondiente como la sal del ácido clorhídrico, mediante el uso de métodos conocidos en la literatura, por ejemplo, mediante conversión a la sal de diazonio correspondiente mediante el tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso, y luego reducción con cloruro de estaño (II). La reacción de 31 con 3-oxociclohexancarboxilato 32 de etilo (que se puede preparar de 3-hidroxibenzoato de etilo; véase, por ejemplo Hirsch J. et al., *J. Org. Chem.*, 51, 2218 (1986)) en un solvente adecuado con un catalizador adecuado, por ejemplo, etanol, con ácido clorhídrico, tolueno con ácido p-toluensulfónico o ácido trifluoroacético, o ácido acético (en cuyo caso, el solvente también puede funcionar como catalizador), puede producir el derivado tetrahidrocarbazol 33 correspondiente. Esta reacción es comúnmente conocida como síntesis de índole Fischer, y

es conocida en la literatura química (por ejemplo, véase Kamata J. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 52, 1071 (2004)). De manera alternativa, la síntesis de índole Fischer se puede llevar a cabo en dos etapas consecutivas: 31 puede reaccionar con 32 en condiciones adecuadas (tales como en un solvente adecuado, por ejemplo, etanol o tolueno, opcionalmente, con un catalizador adecuado, tal como ácido p-toluensulfónico) para formar una hidrazona intermediaria, que se puede aislar y luego hacer reaccionar en condiciones adecuadas (por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, ácido acético y cloruro de zinc, o tolueno con ácido trifluoroacético) para producir 33.

Esquema de reacción 9



Un ácido carboxílico 33 se puede convertir en la

carboxamida 34 correspondiente mediante métodos conocidos en la literatura química, por ejemplo, mediante la conversión de 33 en el cloruro ácido mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, seguido del tratamiento con amoníaco; o mediante el tratamiento de 33 con amoníaco en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como carbodiimida, o una mezcla de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. La conversión de un tetrahidrocarbazol 34 en el carbazol 35 correspondiente se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la literatura química, por ejemplo, mediante el tratamiento de 34 con un agente de oxidación, tal como 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en un solvente adecuado.

De manera alternativa, el orden de las etapas de formación y oxidación de amida se puede revertir para convertir 33 en 35. Por ello, un compuesto 33 se puede oxidar mediante el procedimiento descrito anteriormente, o un procedimiento similar, para obtener el compuesto 36 correspondiente. Luego, se puede convertir el ácido carboxílico de este compuesto en la amida primaria correspondiente, nuevamente mediante el procedimiento descrito anteriormente o un procedimiento similar, para obtener el compuesto 35 correspondiente.

La conversión de 35 en carbazolcarboxamida 37

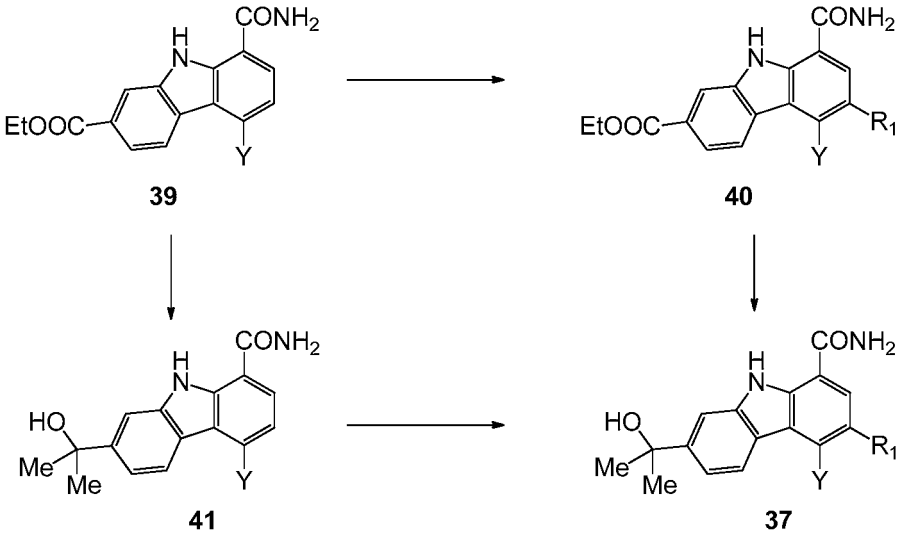
sustituida con carbinol terciario (que es un ejemplo del compuesto 2 en el Esquema de reacción 1) se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la literatura química, por ejemplo mediante el tratamiento de 35 con un reactivo, tal como metil litio, bromuro de metilmagnesio o cloruro de metilmagnesio. De manera alternativa, la conversión de 34 en tetrahidrocarbazolcarboxamida 38 sustituida con carbinol terciario (que es un ejemplo del compuesto 2 en el Esquema de reacción 1) se puede llevar a cabo mediante un procedimiento similar.

Los compuestos 33, 34 y 38 contienen un centro quiral y, por la tanto, existen como dos enantiómeros. La preparación de 33, 34 y 38 que se muestra en el Esquema de reacción 9 proporciona productos racémicos, que se pueden usar para preparar compuestos de la Fórmula (I) como se muestra en el Esquema de reacción 1. De manera alternativa, 33, 34 y 38 se pueden separar en enantiómeros individuales, mediante métodos conocidos, tales como cromatografía en una fase estacionaria quiral.

Ciertos compuestos 2 del Esquema de reacción 1, utilizados para preparar compuestos de la Fórmula (I), también se pueden preparar mediante procedimientos que se muestran en el Esquema de reacción 10. El compuesto 39, preparado del ácido 2-hidrazinilbenzoico adecuado que se muestra en el Esquema de reacción 9 (véase la patente

estadounidense N.° US 8,084,620, Intermediario 48-1), se puede tratar con un reactivo de halogenación adecuado para producir 40, en donde R_1 es un átomo de halógeno. Por ejemplo, el tratamiento de 39 con un reactivo de clorinación, tal como N-clorosuccinimida puede producir 40, en donde R_1 es Cl, y el tratamiento de 39 con un reactivo de fluorinación, tal como 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano-bis (tetrafluoroborato) [SELECTFLUOR ®] puede producir 40, en donde R_1 es F. Luego, el tratamiento de 40 con metil litio o un haluro de metilmagnesio, como se describe en el Esquema de reacción 9, puede producir 37, en donde R_1 es F o Cl (que son los ejemplos de compuestos 2 en el Esquema de reacción 1).

Esquema de reacción 10



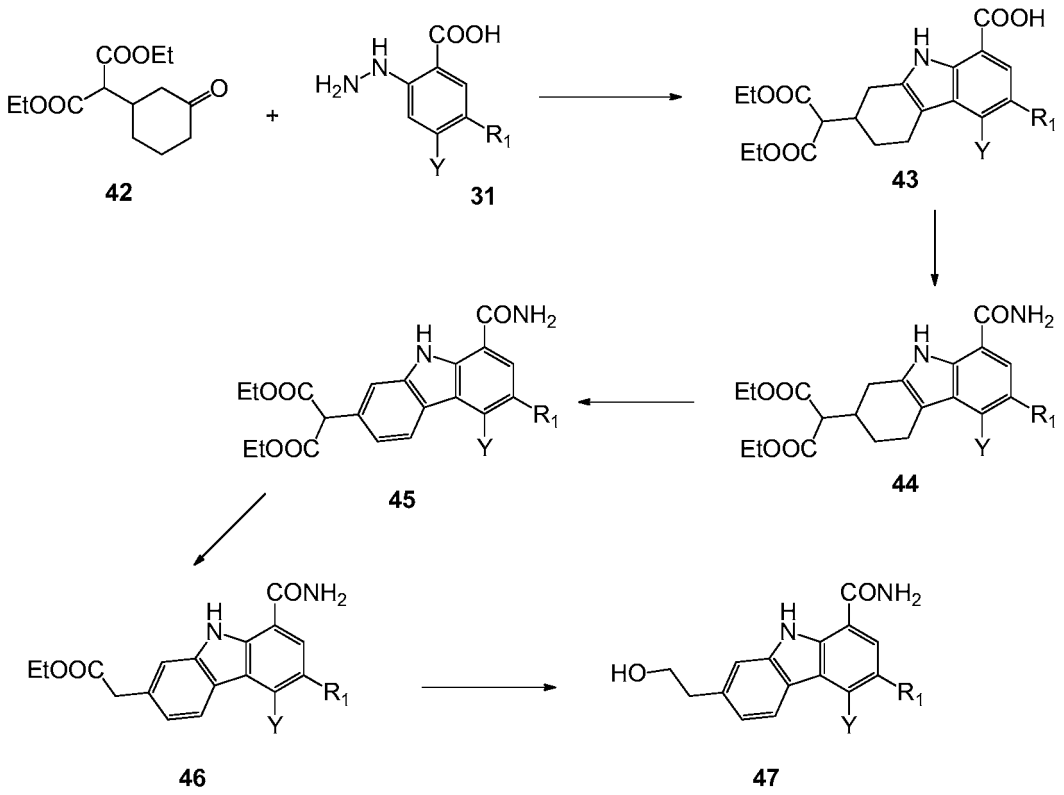
El compuesto 37, en donde R_1 es CN se puede preparar mediante un procedimiento alternativo, como también se muestra en el Esquema de reacción 10. El compuesto 41,

que también se puede preparar del compuesto 39 (véase la patente estadounidense N.° 8,084,620, Ejemplo 73-2) se puede tratar con un reactivo de yodación, tal como N-yodosuccinimida para obtener 37, en donde R_1 es I. Este compuesto se puede convertir en 37, en donde R_1 es CN (un ejemplo de compuesto 2 en el Esquema de reacción 1), por ejemplo mediante el tratamiento con cianuro de zinc en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

Otro ejemplo de la preparación de un compuesto 2 del Esquema de reacción 1 se muestra en el Esquema de reacción 11. Mediante los procedimientos descritos en el Esquema de reacción 9 y procedimientos similares, la cetona 42 (que se puede preparar mediante la reacción de malonato de dimetilo con ciclohex-2-enona, mediante una cantidad de métodos descritos en la literatura) se puede hacer reaccionar con un ácido hidrazinilbenzoico 31 para obtener un compuesto 43, que luego se puede convertir en un compuesto 44 y luego en un compuesto 45 mediante los métodos descritos anteriormente para el Esquema de reacción 9. Mediante métodos conocidos en la literatura, por ejemplo, calentamiento con cloruro de sodio y agua en un solvente adecuado, tal como sulfóxido de dimetilo, un compuesto 45 se puede convertir en un compuesto 46. Por lo tanto, la porción de éster de un compuesto 46 se puede reducir en el carbinol

mediante procedimientos conocidos en la literatura, por ejemplo, mediante el tratamiento con borohidruro de litio, para obtener un compuesto 47, que es un ejemplo de compuesto 2 del Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 11



EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención y los intermediarios usados para la preparación de los compuestos de la presente invención, se pueden preparar usando los procedimientos que se muestran en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones que se usan en estos ejemplos, y los compuestos propiamente los preparados en estos ejemplos, no son limitativos, sino

que tienen como fin demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de inicio y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en la presente, en general, están disponibles en el comercio o se informan en la literatura química, o se pueden preparar usando los procedimientos descritos en la literatura química. La invención también se define en los siguientes ejemplos. Cabe destacar que los ejemplos solo se proporcionan a modo ilustrativo. De la descripción anterior y los ejemplos, un experto en el arte puede determinar las características principales de la invención, y sin apartarse de su espíritu ni de su alcance, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no se limita a los ejemplos establecidos a continuación, sino que se define mediante las reivindicaciones adjuntas a esta.

En los ejemplos, la frase "se secó y se concentró", en general, se refiere al secado de una solución en un solvente orgánico, ya sea en sulfato de sodio o sulfato de magnesio, y la posterior filtración y eliminación del solvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se prepara).

En general, la cromatografía se realizó mediante

una técnica de cromatografía flash (Still, W.C. et al., *J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)), o con cartuchos de gel de sílice preenvasados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), que se eluyó con el solvente o la mezcla de solvente indicados. La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) preparativa se llevó a cabo usando una columna de fase inversa (Waters SunFire C_{18}, Waters Xbridge C_{18}, PHENOMENEX® Axia C_{18}, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño adecuado a la cantidad de material que se separa, en general, que se eluyó con un gradiente de concentración en aumento de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene 0.05% o 0.1% de ácido trifluoroacético o 10 mM de acetato de amonio, a una velocidad de elución adecuada al tamaño de columna y la separación que se desea lograr. La separación cromatográfica quiral de fluido supercrítico de enantiómeros o atropisómeros se llevó a cabo usando las condiciones descritas para casos individuales. Los datos espectrales de masas se obtuvieron mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masa mediante ionización de electrospray.

Se recolectaron datos de difracción de rayos X de monocristales en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación Cu Kα (λ = 1.5418 Å). El indexado y el procesamiento de los datos de intensidad medida se realizaron con el programa/paquete de software APEX2 (véase el manual

del usuario de APEX2, v1.27; Bruker AXS, Inc., WI 53711 EE. UU.). Cuando se indicó, los cristales se enfriaron en el flujo frío de un refrigerante criogénico Oxford Cryosystems (Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst*., 19:105 (1986)) durante la recolección de datos. Las estructuras se disolvieron mediante métodos directos y se refinaron sobre la base de las reflexiones observadas usando el programa SHELXTL (véase el manual del usuario de APEX2, v1.27; BRUKER AXS, Inc., WI 53711 EE. UU.). Los parámetros atómicos derivados (coordinadas y factores de temperatura) se refinaron mediante cuadrados mínimos de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos fue $\Sigma w(|Fo| - |Fc|)^2$. R se define como $\Sigma \; ||Fo| - |Fc|| / \Sigma \; |Fo|$ mientras que $Rw = [\Sigma w(|Fo| - |Fc|)^2 / \Sigma w \; |Fo|^2]^{1/2}$, en donde w es una función de pesaje adecuada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia se examinaron en todas las etapas del refinamiento. Se introdujeron hidrógenos en las posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no varió ningún parámetro de hidrógeno. Los parámetros de celda unitaria se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento descrito en Stout et al., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan, (1968).

Los nombres químicos se determinaron usando CHEMDRAW® Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usaron las siguientes abreviaturas:

ABREVIACIONES

CDI carbonildiimidazol

DCM diclorometano

DIEA diisopropiletilamina

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO sulfóxido de dimetilo

dppf 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

DSC calorimetría diferencial de barrido

DTT ditiotreitol

EDC clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida

EDTA tetraacetato de etilendiamina

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

g gramo(s)

h hora(s)

HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]

HOBT hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HPLC cromatografía de líquidos de alta presión

IPA isopropanol

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

min minuto(s)

mmol milimol(es)

NBS N-bromosuccinimida

NCS N-clorosuccinimida

NMP N-metilpirrolidinona

t-butilo butilo terciario

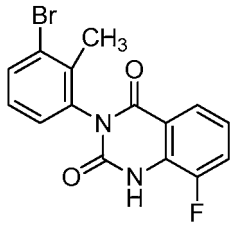
TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

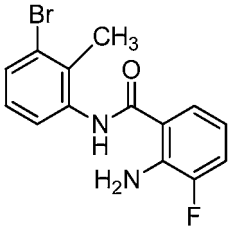
Intermediario 1

3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



(I-1)

Intermediario 1A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida



(I-1A)

Método 1: Una solución de 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (2.00 g, 11.04 mmol) y 3-bromo-2-metilanilina (4.11 g, 22.08 mmol) en dioxano (20 mL) en recipientes de reacción sellados se calentó a 110°C durante 4 días. La mezcla enfriada se trató con 10% de K_2CO_3 acuoso y se agitó a temperatura ambiente durante 30

min. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El resto se trituró con éter para obtener un sólido gris (2.50 g). El licor madre se concentró y el resto se trituró nuevamente con éter para obtener un sólido gris (230 mg). Los dos sólidos se combinaron para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida como un sólido gris (2.73 g, 78% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 323, 325 $(M+H)^+$.

Método 2. Una suspensión de 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (3.00 g, 16.6 mmol) en xilenos (50 mL) se trató con 3-bromo-2-metilanilina (3.08 g, 16.6 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se diluyó con hexanos, y el precipitado se recolectó mediante filtración, se enjuagó con hexanos y se secó al aire para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida como un sólido blanco (4.50 g, 84% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.69 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.73-6.64 (m, 1H), 5.69 (br. s., 2H), 2.44 (s, 3H).

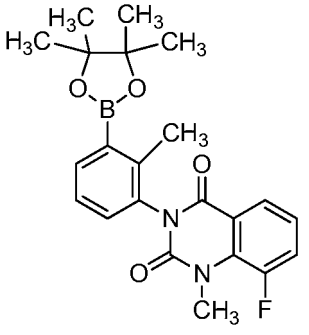
Intermediario 1:

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida (5.70 g, 17.6 mmol) en THF (100 mL) se

trató con carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgeno) (6.28 g, 21.2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se trató cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente hasta que se detuvo la evolución de gas. La fase orgánica separada se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, y se secó y se concentró. El resto se trituró con éter para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blancuzco (6.00 g, 97% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 349, 351 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.59 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

Intermediario 2

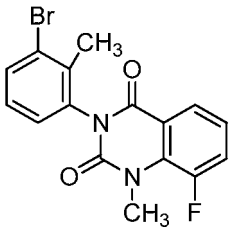
8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-2)

Intermediario 2A: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-

fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-2A)

Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 1] (4.80 g, 13.8 mmol) en DMF (25 mL) se trató con Cs_2CO_3 (13.4 g, 41.2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente, se trató por goteo (pero rápidamente) con yodometano (4.30 mL, 68.7 mmol) y se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó y se concentró para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como una espuma vidriosa color tostado (4.80 g, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 363, 365 $(M+H)^+$.

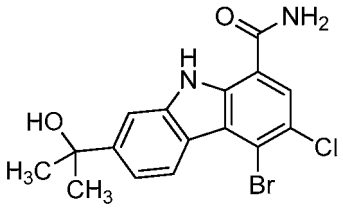
Intermediario 2:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (4.80 g, 13.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4.36 g, 17.2 mmol), acetato de potasio (3.89 g, 39.6 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.540 g, 0.661 mmol) en dioxano (65 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a

través de Celite, y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-50%), para obtener 8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (4.61 g, 85% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 411 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.14-8.08 (m, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J*=14.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.88 (d, *J*=7.9 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

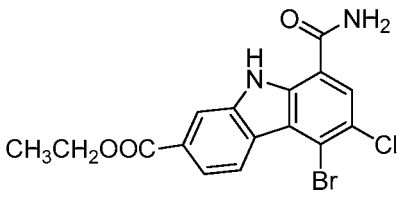
Intermediario 3

4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



(I-3)

Intermediario 3A: 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo



(I-3A)

Una mezcla de 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo [sintetizado de acuerdo con el

procedimiento descrito en la patente estadounidense N.° 8,084,620, Intermediario 48-1] (0.100 g, 0.277 mmol) y NCS (que se volvió a cristalizar de tolueno; 0.037 g, 0.277 mmol) en CCl4 (10 mL) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 112 h. La mezcla se filtró, y el precipitado recolectado se lavó con CCl_4 y se secó al vacío durante la noche. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con hexanos, luego con EtOAc-hexanos (30%, luego 50%), para obtener 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo como un sólido esponjoso blanco (0.071g, 65% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 395, 397, $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 4.38 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

Preparación alternativa del Intermediario 3A:

A una mezcla de 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (90 g, 249 mmol), CCl_4 (2900 mL) y NMP (600 mL), se agregó NCS (36.1 g, 271 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el sólido se recolectó mediante filtración al vacío. El sólido se agitó en metanol (1 l) a 60°C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recolectó y se secó para obtener 5-

bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (69.5 g, 167 mmol, 67% de rendimiento) (95% de pureza).

El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar CCl_4. Luego se agregó agua (2 l) al resto NMP. El precipitado resultante se recolectó y se secó para obtener 13.7 g adicionales del producto (25% de rendimiento, 75% de pureza).

Intermediario 3:

Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (4.14 g, 10.5 mmol) en THF (200 mL) enfriado en un baño de acetona seca se trató en porciones durante 30 min con metil litio 1.6 M en hexanos (45.8 mL, 73.2 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 60 min, luego se trató en porciones con NH_4Cl acuoso saturado. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua. Todas las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con DCM, y esta fase orgánica se lavó con agua. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El resto se cristalizó de EtOAc para obtener un sólido. El resto de la concentración del licor madre se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener un sólido adicional. Los dos sólidos se combinaron para obtener 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-

carboxamida como un sólido amarillo claro (3.13 g, 78% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 363, 365, $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.42 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H).

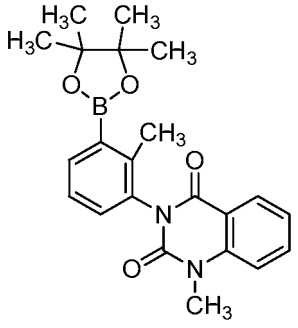
Preparación alternativa del Intermediario 3:

Una suspensión de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (58.56 g, 148 mmol) en THF (700 mL) en nitrógeno se enfrió a -15°C en un baño de acetona/hielo seco. La mezcla se trató por goteo con cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (395 mL, 1.19 mol) a una velocidad en la que la temperatura interna permaneció entre -15°C y -10°C. Después de 5 h, la mezcla se vertió en 3 recipientes, cada uno contenía aproximadamente 1.5 L de hielo picado y 500 mL de NH_4Cl acuoso saturado. Las mezclas resultantes se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se combinó con material de dos lotes adicionales, uno a partir de 146 mmol de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo y el otro a partir de 142 mmol de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo, y se mezcló durante 1 h en acetona (250 mL). El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con hexano y se secó para obtener 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido (134.56 g). El

filtrado se concentró, y el resto se agitó nuevamente durante 1 h en acetona, formando un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con hexano y se secó para obtener 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida adicional como un sólido (7.36 g) para un total de 141.92 g (88% de rendimiento). El filtrado de la segunda filtración se combinó con material impuro de otros lotes y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (2 x 1.5 kg), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 40-100%), para obtener un producto adicional.

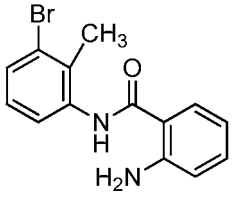
Intermediario 4

1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-4)

Intermediario 4A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida



(I-4A)

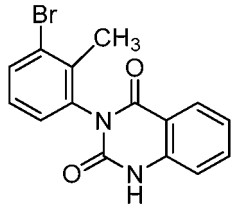
Método 1. Una solución de ácido 2-aminobenzoico (5.00 g, 36.5 mmol) y cloruro de tionilo (8.68 g, 72.9 mmol)

en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante 60 min. La mezcla se concentró al vacío, y el resto se suspendió en THF (50 mL), se enfrió en un baño de agua helada y se trató con 3-bromo-2-metilanilina (20.35 g, 109 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla enfriada se trató con 10% de K_2CO_3 acuoso (50 mL), se agitó vigorosamente durante 15 min y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida como un sólido amarillo claro (4.70 g, 42% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 305, 307 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.72 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.54 (dd, *J*=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.15 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 5.59 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H).

Método 2. Una suspensión de 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (5.00 g, 30.7 mmol) y 3-bromo-2-metilanilina (5.70 g, 30.7 mmol) en xilenos (50 mL) se calentó a reflujo durante 8 h. El solvente se eliminó mediante destilación, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida como un sólido blancuzco (2.30 g, 24% de rendimiento).

Método 3. Una suspensión de 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (10.00 g, 61.3 mmol) en DMF (150 mL) se trató con 3-bromo-2-metilanilina (13.69 g, 73.6 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La totalidad de la mezcla se filtró para eliminar sólidos grises, y las capas del filtrado se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida como un sólido color tostado (1.1 g, 6% de rendimiento). Un segundo eluyente de la columna produjo 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 4B] como un sólido color tostado (3.4 g, 17% de rendimiento).

Intermediario 4B: 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

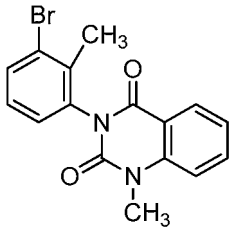


(I-4B)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida (2.00 g, 6.55 mmol) en THF (50 mL) se trató con carbonato de bis(triclorometilo) [trifosgeno] (2.92

g, 9.83 mmol) y se calentó a reflujo durante 60 min. La mezcla enfriada se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con $NaHCO_3$ saturado, luego con agua, se secaron y se concentraron. El resto se trituró con DCM para obtener un sólido blanco que se recolectó mediante filtración. El resto de la concentración del filtrado se trituró con DCM para obtener un sólido blanco adicional que se recolectó mediante filtración. Los dos sólidos se combinaron para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (2.10 g, 97% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 331, 333 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.07 (dd, *J*=7.92, 1.32 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.19 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

Intermediario 4C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-4C)

Una suspensión de 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (23.02 g, 69.5 mmol) y

Cs_2CO_3 (34.0 g, 104 mmol) en DMF (70 mL) enfriada en un baño de agua helada se trató por goteo con yodometano (5.22 mL, 83 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El resto se dividió en EtOAc y agua. Un precipitado formado se recolectó mediante filtración. El sólido recolectado se lavó con agua y se secó durante la noche al vacío para obtener un sólido blanco. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó 3 veces con 10% de LiCl acuoso, luego se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró para obtener un sólido adicional. Los dos sólidos se combinaron para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (15.56 g, 92% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 345, 347 $(M+H)^+$.

Intermediario 4:

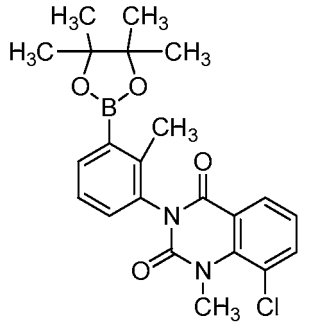
Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (36.39 g, 105 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2’-bi(1,3,2-dioxaborolano) (40.2 g, 158 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (4.30 g, 5.27 mmol) y acetato de potasio (31.0 g, 316 mmol) en dioxano (500 mL) y DMSO (50 mL) se calentó a reflujo durante 24 h. Se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (1.47 g) adicional, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h más. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite, y el filtrado se

concentró. El resto se diluyó con EtOAc, se agitó con agua, y ambas fases se filtraron a través de Celite para eliminar un precipitado negro. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (dos columnas de 330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-100%). El sólido resultante se trituró con EtOAc para obtener un sólido que se recolectó mediante filtración. El filtrado se concentró y se cristalizó del EtOAc para obtener un sólido adicional. El licor madre de esta cristalización se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-50%), para obtener un sólido adicional. Los tres sólidos se combinaron para obtener 1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (21.2 g, 51% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 393 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz,) δ 8.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J*=8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

Intermediario 5

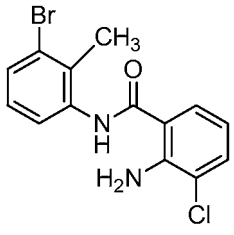
8-cloro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)fenil) quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-5)

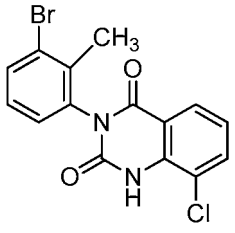
Intermediario 5A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-clorobenzamida



(I-5A)

Una suspensión de 8-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (4.00 g, 20.3 mmol) y 3-bromo-2-metilanilina (5.65 g, 30.4 mmol) en xileno (20 mL) se calentó a reflujo durante 2.5 h. La mezcla enfriada formó un precipitado amarillo. La mezcla se diluyó con hexanos, y el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con hexanos y se secó para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-clorobenzamida como un sólido amarillo (6.28 g, 91% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 339, 341 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.68 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.15 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.12 (br. s., 2H), 2.44 (s, 3H).

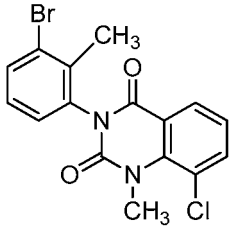
Intermediario 5B: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-5B)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-clorobenzamida (780 mg, 2.30 mmol) en THF (20 mL) se trató con carbonato de bis(triclorometilo) (1.02 g, 3.45 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 25-50%), para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (800 mg, 95% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 365, 367 $(M+H)^+$.

Intermediario 5C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-5C)

Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1.45 g, 3.97 mmol) en DMF

(15 mL) se trató con Cs_2CO_3 (3.88 g, 11.9 mmol) y yodometano (2.48 mL, 39.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con agua y una mezcla de EtOAc y hexanos. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-40%), para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (1.3 g, 81% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 379, 391 $(M+H)^+$.

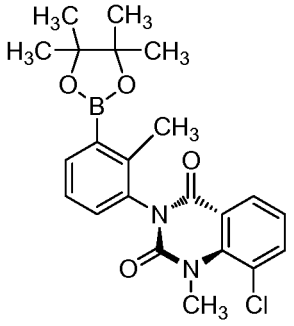
Intermediario 5:

Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1.14 g, 3.00 mmol) en dioxano (20 mL) se trató con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.915 g, 3.60 mmol), acetato de potasio (0.884 g, 9.01 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.123 g, 0.150 mmol). La mezcla se selló en un vial de reacción de presión y se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y el filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-50%), para obtener 8-cloro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco

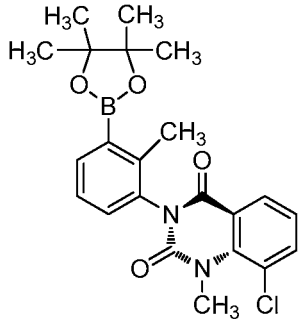
(1.00 g, 78% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 427 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.23 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 15H).

Intermediarios 6 y 7

8-cloro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (I-6) y 8-cloro-1-metil-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (I-7)



(I-6)



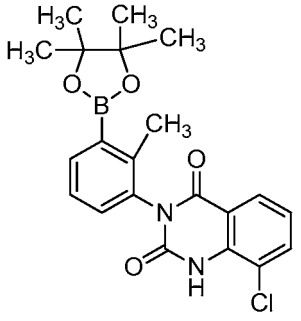
(I-7)

Una muestra de 8-cloro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona racémica [Intermediario 5] se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Regis WHELK-O® R,R (3 x 25 cm, 5µm); fase móvil: CO_2-MeOH (60:40) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 17 mg/mL en MeOH-MeCN (1:1). El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó el enantiómero S, 8-cloro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-

2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 6]. El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el enantiómero R, 8-cloro-1-metil-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 7]. El espectro de masa y RMN ^{1}H para cada atropisómero enantiomérico eran el mismo que aquellos para el Intermediario 5.

Intermediario 8

8-cloro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



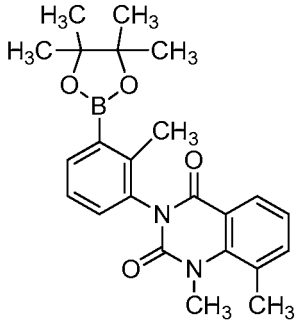
(I-8)

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 5B] (1.00 g, 2.74 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.833 g, 3.28 mmol), acetato de potasio (0.805 g, 8.21 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.112 g, 0.137 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 90°C durante 8 h. La mezcla enfriada se filtró, se concentró, y el resto se dividió en DCM y agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), que se eluyó con EtOAc-DCM

(gradiente de 0-10%), para obtener 8-cloro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (782 mg, 58% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 413 $(M+H)^+$.

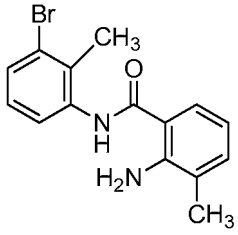
Intermediario 9

1,8-dimetil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-9)

Intermediario 9A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilbenzamida

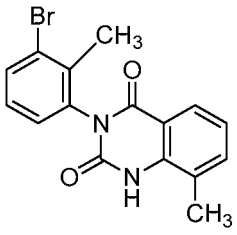


(I-9A)

Una mezcla de cloruro de tionilo (3.15 g, 26.5 mmol) y 2-amino-3-ácido metilbenzoico (2.00 g, 13.23 mmol) en THF (50 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla enfriada se concentró, y el resto se combinó con 3-bromo-2-metilanilina (4.92 g, 26.5 mmol) en THF (50 mL) y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con 10% de K_2CO_3 acuoso y se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo 3 veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-20%), para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilbenzamida como un sólido amarillo (1.71g, 40% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 319, 321 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.70 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.67 (br. s., 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Intermediario 9B: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

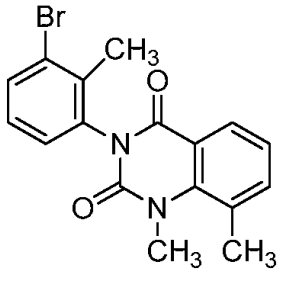


(I-9B)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilbenzamida (1.71 g, 5.36 mmol) y trifosgeno (2.07 g, 6.96 mmol) en THF (20 mL) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La agitación continuó hasta que cesó la evolución de gas. La mezcla resultante se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua,

se secaron y se concentraron. El resto se trituró con éter para obtener un sólido blanco, recolectado mediante filtración. Una segunda trituración de un filtrado concentrado produjo un sólido adicional, recolectado mediante filtración. El filtrado de este se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener un sólido adicional. Estos tres sólidos se combinaron para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (1.69 g, 91% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 345, 347 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d): δ 8.07 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Intermediario 9C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1,8-dimetilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-9C)

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (470 mg, 1.36 mmol) y Cs_2CO_3

(1.33 g, 4.08 mmol) en DMF (8 mL) se trató con yodometano (0.85 mL, 13.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y dos porciones de 10% de LiCl acuoso. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con 10% de LiCl acuoso y agua, se secó y se concentró para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1,8-dimetilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona impura como un sólido blanco (510 mg), que se usó sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 359, 361 $(M+H)^+$.

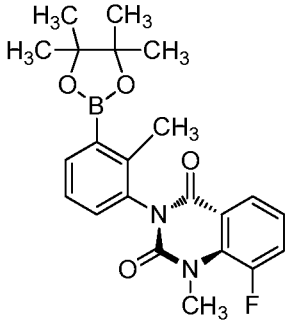
Intermediario 9:

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación del Intermediario 2, se convirtió 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1,8-dimetilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (489 mg, 1.36 mmol) en 1,8-dimetil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (410 mg, 74% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 407 $(M+H)^+$.

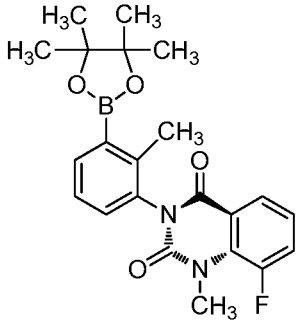
Intermediarios 10 y 11

8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (I-10) y 8-fluoro-1-metil-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (I-11)



(I-10)



(I-11)

Una muestra de 8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona racémica [Intermediario 2] se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: (R,R)-Whelk-O1 (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 200 mL/min, 100 bar, 30°C; preparación de la muestra: 97.3 mg/mL en MeOH:DCM (1:1); inyección; 4 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo el isómero (S), 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 10] como un sólido blanco. Espectro de masa *m/z* 411 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.14-8.08 (m, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J*=14.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.88 (d, *J*=7.9 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

El segundo pico que se eluyó de la columna produjo el isómero (R), 8-fluoro-1-metil-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) quinazolin-

2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 11] como un sólido blanco. Espectro de masa *m/z* 411 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.13-8.08 (m, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J*=13.9, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.88 (d, *J*=7.9 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

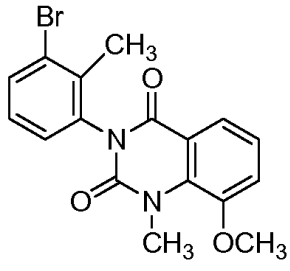
Preparación alternativa del Intermediario 10:

Una solución de 8-fluoro-3-(2-metil-3-(S)-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 19] (40 g, 101 mmol) en tetrahidrofurano (400 mL) se trató con carbonato de cesio (99 g, 303 mmol) y yodometano (12.6 mL, 202 mmol). La solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (300 mL), y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con salmuera y agua, y se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cristalización de EtOAc para obtener 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (38 g, 92% de rendimiento).

Intermediario 12

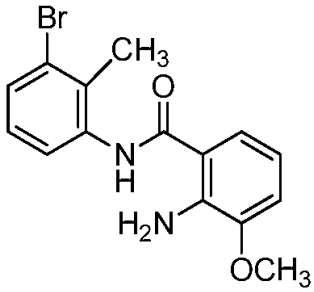
3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metoxi-1-metilquinazolin-

2,4(1H,3H)-diona



(I-12)

Intermediario 12A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metoxibenzamida

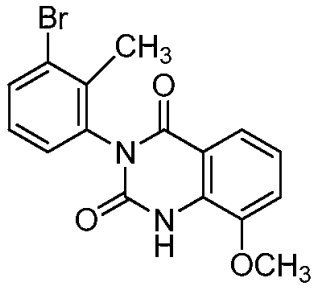


(I-12A)

Una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (482 mg, 2.59 mmol) y 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (500 mg, 2.59 mmol) en tolueno (20 mL) se trató con trimetilalumino 2 M en tolueno (3.24 mL, 6.47 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con HCl acuoso 1 N y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, se secaron y se concentraron. El resto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener 2-amino-N-(3-

bromo-2-metilfenil)-3-metoxibenzamida como un sólido blanco (302 mg, 35% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 335, 337 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.72 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.90 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.88 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Intermediario 12B: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

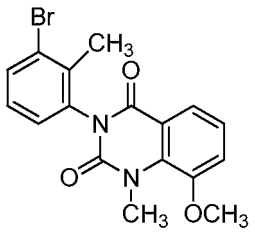


(I-12B)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metoxibenzamida (302 mg, 0.901 mmol) y trifosgeno (321 mg, 1.081 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agitó hasta que cesó la evolución de gas. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (339 mg) que se usó sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 361, 363 $(M+H)^+$.

Intermediario 12C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-

metoxi-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-12C)

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (535 mg, 1.48 mmol), yodometano (0.185 mL, 2.96 mmol) y Cs_2CO_3 (965 mg, 2.96 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El resto se disolvió en DCM, se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g de sílice), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metoxi-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (442 mg). Espectro de masa *m/z* 375, 377 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.90 (dd, *J*=7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

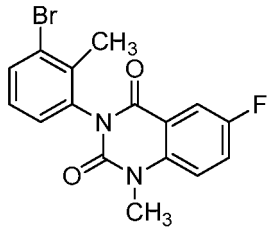
Intermediario 12:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metoxi-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (380 mg, 1.01 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (309 mg, 1.22 mmol), acetato de potasio (298 mg, 3.04 mmol) y

aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (41.4 mg, 0.051 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se filtró, y el filtrado se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-55%), para obtener 8-metoxi-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona en 75% de pureza, que se usó sin purificación adicional (486 mg, 85% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 423 $(M+H)^+$.

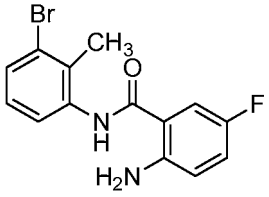
Intermediario 13

3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-13)

Intermediario 13A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluorobenzamida

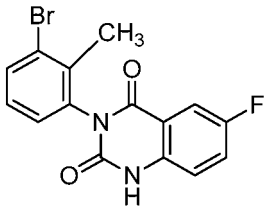


(I-13A)

Una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (1.50 g, 8.06 mmol) y 6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (1.46 g, 8.06 mmol) en tolueno (40 mL) se enfrió en un baño de agua

helada y se trató por goteo con trimetilalumino 2 M en tolueno (10.1 mL, 20.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C, cuidadosamente tratada con HCl acuoso 1 M, y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, se secaron y se concentraron. El resto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-40%), para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluorobenzamida (0.893 g, 87% de pureza, 30% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 323, 325 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.54 (1 H, dd, *J*=8.03, 0.99 Hz), 7.48 (1 H, dd, *J*=9.68, 3.08 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=7.26 Hz), 7.16 (1 H, t, *J*=7.92 Hz), 7.04-7.12 (1 H, m), 6.83 (1 H, dd, *J*=9.02, 4.62 Hz), 2.39 (3 H, s).

Intermediario 13B: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

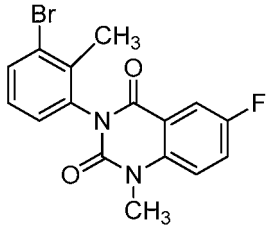


(I-13B)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluorobenzamida (0.893 g, 2.76 mmol) y trifosgeno (0.984 g, 3.32 mmol) en THF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató cuidadosamente con $NaHCO_3$

acuoso saturado y se agitó hasta que cesó la evolución de gas. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El resto se trituró con DCM para obtener un sólido blanco, que se aisló mediante filtración. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-80%), para obtener un sólido adicional. Los dos sólidos se combinaron para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (845 mg, 87% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 349, 351 $(M+H)^+$.

Intermediario 13C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-13C)

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (742 mg, 2.13 mmol), yodometano (0.159 mL, 2.55 mmol) y Cs_2CO_3 (1.039 g, 3.19 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El resto se disolvió en DCM y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, se secó y se concentró para obtener 3-(3-

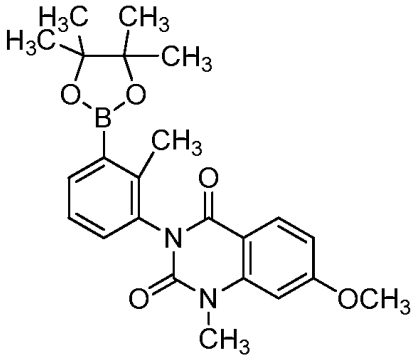
bromo-2-metilfenil)-6-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (742 mg, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 363, 365 $(M+H)^+$.

Intermediario 13:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (742 mg, 2.04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (623 mg, 2.45 mmol), acetato de potasio (602 mg, 6.13 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (83 mg, 0.102 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se filtró, y el filtrado se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), que se eluyó con EtOAc–hexanos (gradiente de 0-40%), para obtener 6-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (866 mg), que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 411 $(M+H)^+$.

Intermediario 14

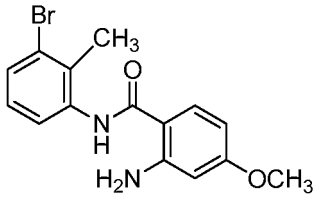
7-metoxi-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-14)

Intermediario 14A: 2-amino-N-(3-bromo-2-

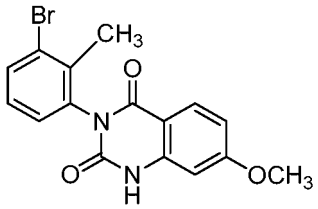
metilfenil)-4-metoxibenzamida



(I-14A)

Una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (482 mg, 2.59 mmol) 7-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (500 mg, 2.59 mmol) en tolueno (20 mL) se trató con trimetilalumino 2 M en tolueno (3.24 mL, 6.48 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla enfriada se trató con HCI acuoso 1 M, se extrajo 3 veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener una mezcla 4:1 de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-metoxibenzamida y 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (592 mg). Espectro de masa *m/z* 335, 337 $(M+H)^+$.

Intermediario 14B: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

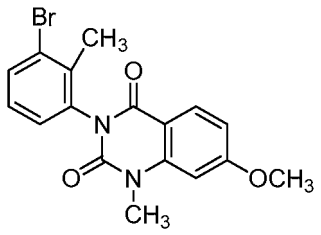


(I-14B)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-

metoxibenzamida (596 mg, 1.78 mmol) y trifosgeno (633 mg, 2.13 mmol) en THF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agitó hasta que cesó la evolución de gas. La mezcla resultante se extrajo dos veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (440 mg, 68% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 361, 363 $(M+H)^+$.

Intermediario 14C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxi-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-14C)

Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (440 mg, 1.22 mmol) en THF (30 mL) se trató con yodometano (303 mg, 2.13 mmol) y Cs_2CO_3 (869 mg, 2.67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró y se concentró. El resto se disolvió en DCM y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, se secó y

se concentró para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxi-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (502 mg), que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 375, 377 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.88 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

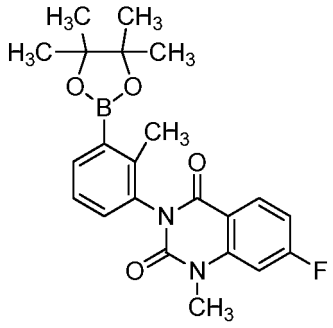
Intermediario 14:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxi-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (390 mg, 1.04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (317 mg, 1.25 mmol), acetato de potasio (306 mg, 3.12 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (42.4 mg, 0.052 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se filtró y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-55%), para obtener 7-metoxi-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (504 mg, 76% de pureza, 87% de rendimiento), que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 423 $(M+H)^+$.

Intermediario 15

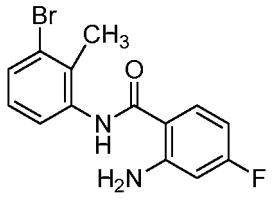
7-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-15)

Intermediario 15A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-fluorobenzamida

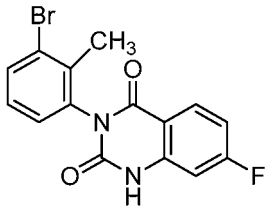


(I-15A)

Una mezcla de 7-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (5.00 g, 27.6 mmol) y 3-bromo-2-metilanilina (5.14 g, 27.6 mmol) en xileno (50 mL) se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla enfriada se filtró. El sólido recolectado se lavó 3 veces con DCM, y los filtrados combinados se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-45%), para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-fluorobenzamida (3.65 g, 41% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 323, 325 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.65 (1 H, d, *J*=8.14 Hz), 7.45-7.57 (3 H, m), 7.14 (1 H, t, *J*=8.03 Hz), 6.39-6.50 (2 H, m), 5.80 (2 H, br. s.), 2.43 (3 H, s).

Intermediario 15B: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-

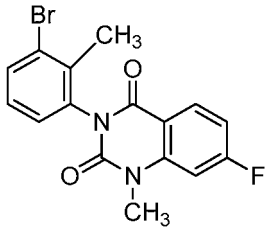
fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



(I-15B)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-fluorobenzamida (3.65 g, 11.3 mmol) en THF (50 mL) se trató con trifosgeno (3.69 g, 12.4 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se trató lentamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agitó hasta que ya no se observó más evolución de gas. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, luego con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (4.20 g), que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 349, 351 $(M+H)^+$.

Intermediario 15C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-15C)

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (2.70 g, 7.73 mmol), yodometano (0.580 mL, 9.28 mmol) y Cs_2CO_3 (3.78 g, 11.6 mmol)

en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (2.85 g), que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 363, 365 $(M+H)^+$, 385, 387 $(M+Na)^+$.

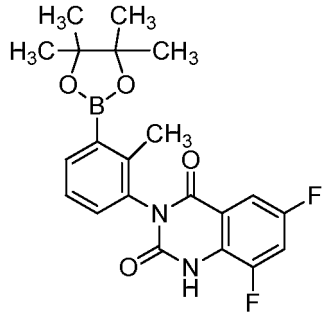
Intermediario 15:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (2.81 g, 7.74 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.36 g, 9.28 mmol), acetato de potasio (1.52 g, 15.5 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.190 g, 0.232 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 90°C durante 8 h. Se agregaron aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.190 g, 0.232 mmol) y acetato de potasio (0.80 g) adicionales, y la mezcla se calentó a 90°C durante otras 7 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de Celite y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (220 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-40%), para obtener 7-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1.76 g, 56% de

rendimiento). Espectro de masa *m/z* 411 $(M+H)^+$.

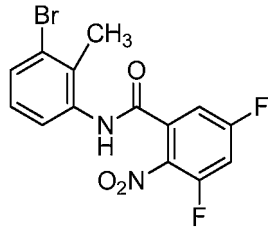
Intermediario 16

6,8-difluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-16)

Intermediario 16A: N-(3-bromo-2-metilfenil)-3,5-difluoro-2-nitrobenzamida

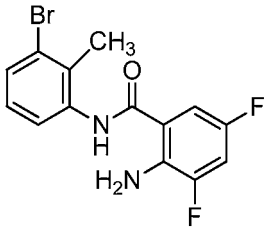


(I-16A)

Una solución de ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico (522 mg, 2.57 mmol) en DCM (10 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0.337 mL, 3.86 mmol), luego con DMF (3 gotas). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se concentró, y el resto se volvió a concentrar dos veces de DCM seco. El resto se disolvió en DCM (10 mL) y se trató por goteo con 3-bromo-2-metilanilina (478 mg, 2.57 mmol), y luego, por goteo, se agregó TEA (0.537 mL, 3.86 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con $NaHCO_3$

acuoso saturado, lo que produjo un precipitado blanco. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa y el sólido blanco se extrajeron dos veces con DCM, luego se filtraron. El sólido recolectado se lavó con agua y se secó. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el resto se trituró con DCM para obtener un sólido adicional. Ambos sólidos se combinaron con DCM y MeOH y se concentraron para obtener N-(3-bromo-2-metilfenil)-3,5-difluoro-2-nitrobenzamida (821 mg, 86% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 371, 373 $(M+H)^+$ 393, 395 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

Intermediario 16B: 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3,5-difluorobenzamida

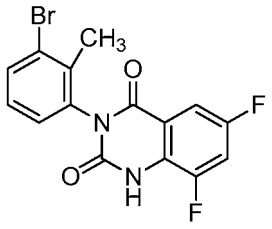


(I-16B)

Una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-3,5-difluoro-2-nitrobenzamida (821 mg, 2.21 mmol), NH_4Cl (1.18 g, 22.1 mmol) y zinc (1.45 g, 22.1 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El resto se suspendió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica,

con un precipitado insoluble, se separó de la fase acuosa y se concentró para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3,5-difluorobenzamida (760 mg), que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 341, 343 $(M+H)^+$, 363, 365 $(M+Na)^+$.

Intermediario 16C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6,8-difluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-16C)

Una solución de 2-amino-N-(3-bromo-2-metilfenil)-3,5-difluorobenzamida (760 mg, 2.23 mmol) en THF (10 mL) se trató por goteo con trifosgeno (722 mg, 2.43 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, luego se trató por goteo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agitó hasta que ya no se observó más evolución de gas. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6,8-difluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (820 mg), que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 367, 369 $(M+H)^+$, 389, 391 $(M+Na)^+$.

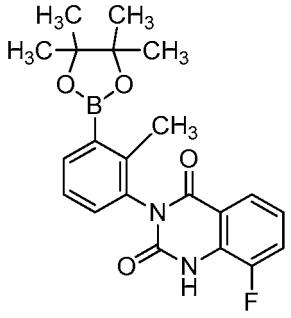
Intermediario 16:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6,8-

difluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1.43 g, 3.89 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.29 g, 5.06 mmol), acetato de potasio (0.956 g, 9.74 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.159 g, 0.195 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 100°C durante 5 h. La mezcla enfriada se filtró, y el filtrado se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g + 12 g columnas apiladas), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener 6,8-difluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1.20 g, 74% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 415 $(M+H)^+$.

Intermediario 17

8-fluoro-3-(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



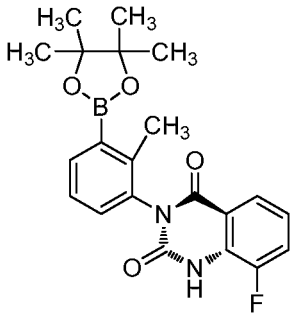
(I-17)

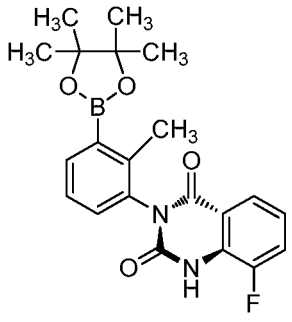
Una mezcla agitada de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 1] (0.349 g, 1.00 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.305 g, 1.20 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.041 g, 0.050 mmol) y acetato de potasio (0.245 g, 2.50 mmol) en dioxano (20

mL) y DMSO (4 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 5 min, luego se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, y se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (20:80) para obtener 8-fluoro-3-(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (0.326 g, 82% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 397 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.56 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

Intermediarios 18 y 19

8-fluoro-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (18) y 8-fluoro-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (19)


(I-18)

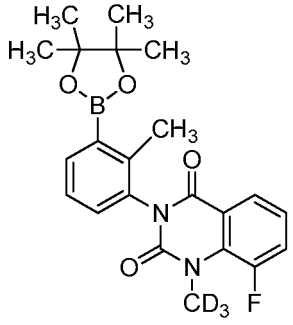

(I-19)

Una muestra de 8-fluoro-3-(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 17] se separó mediante cromatografía de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralcel OD-H (5 x 25 cm, 5µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 300 mL/min, 100 bar, 40°C; preparación de la muestra: 103 mg/mL en DCM-MeOH (44:56); inyección: 5.0 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo el enantiómero R, 8-fluoro-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 18] como un sólido blanco. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo el enantiómero S, 8-fluoro-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 19] como un sólido blanco. El espectro de masa y RMN ^{1}H para cada atropisómero enantiomérico eran el mismo que aquellos para el Intermediario 17.

Intermediario 20

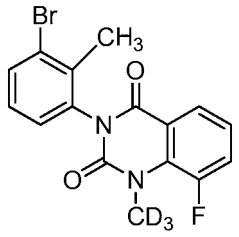
8-fluoro-1-metil(d3)-3-(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-20)

Intermediario 20A: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-

fluoro-1-metil(d3)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-20A)

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 1] (3.00 g, 8.59 mmol) y Cs_2CO_3 (5.60 g, 17.2 mmol) en DMF (45 mL) se trató con iodometano-d3 (0.80 mL, 12.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.75 h. La mezcla se vertió en agua rápidamente agitada (400 mL) y se agitó a temperatura ambiente, lo que produjo un sólido suspendido. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metil(d_3)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blancuzco (3.05 g, 97% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 366, 368 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (dt, *J*=7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.82-7.63 (m, 2H), 7.45-7.18 (m, 3H), 2.12 (s, 3H).

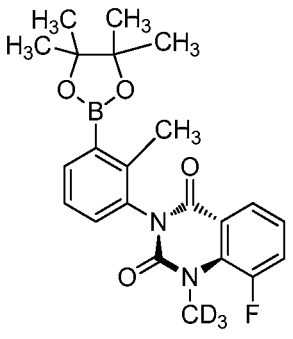
Intermediario 20:

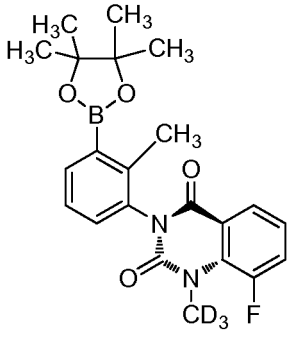
Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metil(d3)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (3.00 g, 8.19 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.70 g, 10.7 mmol) y acetato de potasio (2.41 g, 24.6 mmol) en dioxano (40 mL) se burbujeó con argón con ultrasonido

durante aproximadamente 2 min, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.335 g, 0.410 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 15.75 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-40%), para obtener 8-fluoro-1-metil(d_3)-3-(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blancuzco (3.23 g, 95% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 414 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.14-8.07 (m, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J*=13.9, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Intermediarios 21 y 22

8-fluoro-1-metil(d3)-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (21) y 8-fluoro-1-metil(d3)-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (22)


(I-21)


(I-22)

Se separó una muestra de 8-fluoro-1-metil(d3)-3-

(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 20] mediante cromatografía de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Whelko-R,R (3 x 25 cm, 5µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 200 mL/min, 100 bar, 30°C; preparación de la muestra: 97.3 mg/mL en MeOH:DCM (1:1); inyección: 4 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo el enantiómero S, 8-fluoro-1-metil(d3)-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 21] como un sólido blanco. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo el enantiómero R, 8-fluoro-1-metil(d3)-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 22] como un sólido blanco. El espectro de masa y RMN ^{1}H para cada atropisómero enantiomérico eran el mismo que aquellos para el Intermediario 20.

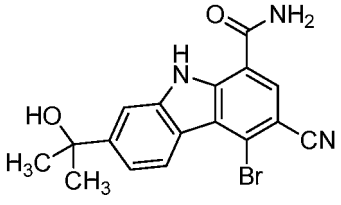
Síntesis alternativa de 8-fluoro-1-metil(d3)-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 21]

Una solución de 8-fluoro-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 19] (5.42 g, 13.7 mmol) en THF (100 mL) se agitó en un baño de agua helada y se trató con Cs_2CO_3 (6.24 g, 19.2 mmol), luego con iodometano-d3 (1.02

mL, 16.4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16.25 h. La mezcla se filtró, el sólido se enjuagó con EtOAc, y los filtrados combinados se concentraron. El resto se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró para obtener 8-fluoro-1-metil(d_3)-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (5.538 g, 98% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 414 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.11 (dq, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J*=13.9, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

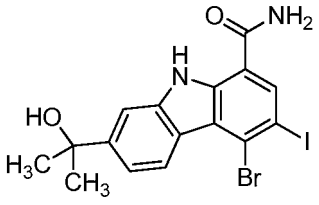
Intermediario 23

3-4-bromo-3-ciano-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



(I-23)

Intermediario 23A: 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-yodo-9H-carbazol-1-carboxamida



(I-23A)

Una mezcla de 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [sintetizada de acuerdo con el

procedimiento descrito en US 8,084,620, Ejemplo 73-2] (2.00 g, 5.76 mmol), N-yodosuccinimida (1.69 g, 7.49 mmol), y piridina (1.9 mL, 23.0 mmol) en DMF (20 mL) se calentó a 65°C durante 2 días. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con 10% de LiCl acuoso y luego con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50%-65%), para obtener 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-yodo-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido amarillo (0.609 g, 23% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 473, 475 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (br. s., 1H), 7.94 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.40 (dd, *J*=8.6, 1.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), y 1.51 (s, 6H).

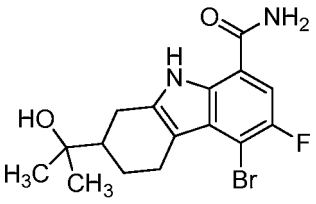
Intermediario 23:

Una mezcla de 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-yodo-9H-carbazol-1-carboxamida (0.609 g, 1.29 mmol) y cianuro de zinc (0.076 g, 0.644 mmol) en DMF (7 mL) se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.074 g, 0.064 mmol) y se calentó durante la noche a 95°C. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, y se lavó dos veces con 10% de LiCl acuoso y luego con salmuera. Las capas acuosas se

extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se trituró y se sometió a ultrasonido con DCM, y el precipitado se recolectó mediante filtración para obtener 4-bromo-3-ciano-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido amarillo pálido (0.400 g, 83% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 372, 374 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.49 (dd, *J*=8.6, 1.1 Hz, 1H), y 1.52 (s, 6H).

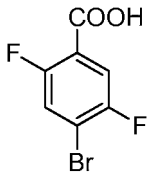
Intermediario 24

5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (racémica)



(I-24)

Intermediario 24A: ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico

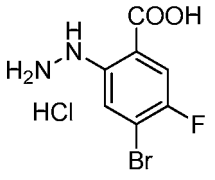


(I-24A)

Una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenzeno (640 mg, 2.35 mmol) en dietiléter seco (10 mL) enfriada en un baño de hielo seco-acetona se trató por goteo con N-butil litio 2.5 M en hexanos (1.04 mL, 2.59 mmol). La solución se

agitó a -78°C durante 30 min, luego se trató con una porción de hielo seco. El baño de enfriamiento se eliminó después de 5 min, y la mezcla se agitó durante otros 30 min mientras se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCI acuoso 1 M, se extrajeron dos veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico como un sólido blanco (297 mg, 53% de rendimiento).

Intermediario 24B: clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico



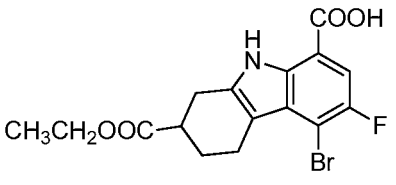
(I-24B)

Una mezcla de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (2.50 g, 10.6 mmol) e hidrazina (3.81 mL, 121 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (2 mL) se calentó a 95°C durante 4 h. La mezcla enfriada se vertió en HCl acuoso 6 M (400 mL) agitado vigorosamente que se enfrió en un baño de NaCl-hielo. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con HCl acuoso 6 M (200 mL) y se secó al vacío para obtener clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico como un sólido amarillo (1.88 g, 71% de pureza, 44% de rendimiento), que se usó sin purificación.

Síntesis alternativa de clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico

Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (10.0 g, 42.7 mmol) en una mezcla de 37% de HCl acuoso (42.7 mL) y agua (14.3 mL), que se enfrió con un baño de NaCl-hielo, se trató por goteo con una solución de nitrito de sodio (3.24 g, 47.0 mmol) en agua (15.7 mL). Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 30 min más. Se agregó por goteo una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (28.9 g, 128 mmol) en 37% de HCl acuoso (27.5 mL). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión espesa se filtró, y el precipitado recolectado se lavó exhaustivamente con agua y se secó durante la noche a presión reducida. El sólido se trituró con MeOH con ultrasonido, y el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó. El filtrado se concentró, y el resto se trituró con DCM. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se secó y se combinó con el otro sólido para obtener clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (5.37 g, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. Espectro de masa *m/z* 249, 251 $(M+H)^+$.

Intermediario 24C: ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico

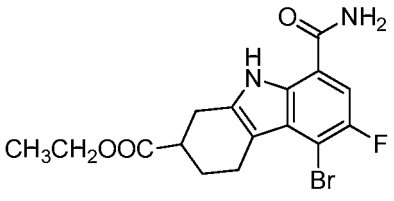


(I-24C)

Una mezcla de clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (5.37 g, 18.8 mmol), 3-oxociclohexancarboxilato de etilo (3.52 g, 20.7 mmol) y ácido acético (3.23 mL, 56.4 mmol) en tolueno (90 mL) se calentó a 110°C durante 20 h. El solvente se eliminó a presión reducida, y el resto se diluyó con tolueno (43 mL) y ácido trifluoroacético (11 mL). La mezcla se agitó a 90-94°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se sometió a ultrasonido, y el precipitado se recolectó mediante filtración. El filtrado se concentró y se volvió a suspender en EtOAc con ultrasonido, lo que dio como resultado otro precipitado que también se recolectó mediante filtración y se lavó con EtOAc. Los sólidos combinados se trituraron dos veces con MeOH para obtener un sólido. Los filtrados combinados se concentraron, y el resto se trituró con MeOH para obtener un sólido adicional. Los sólidos se combinaron para obtener ácido 5-bromo-2-etoxicarbonil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxilico como un sólido amarillo pálido (3.38 g). Espectro de masa *m/z* 384, 386 $(M+H)^+$.

Intermediario 24D: 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-

2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo



(I-24D)

Una mezcla de ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (0.513 g, 1.34 mmol), EDC (0.384 g, 2.00 mmol) y HOBT (0.307 g, 2.00 mmol) en THF (10 mL) y DCM (1.65 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó hidróxido de amonio (0.078 mL, 2.00 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se trituró en MeOH con ultrasonido para obtener 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (0.432 g, 84% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 383, 385 $(M+H)^+$.

Intermediario 24:

Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (10.0 g, 26.1 mmol) en THF (200 mL) a -78°C se trató por goteo durante 30 min con metil litio 1.6 M en éter (49 mL, 78 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 45 min, luego se trató con una solución de metil litio adicional (33 mL)

durante 25 min. La mezcla se agitó a -78°C durante otros 90 min, luego se trató con NH_4Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se disolvió en EtOAc (aproximadamente 100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite cubierta con una almohadilla de gel de sílice, y luego se lavó con EtOAc (aproximadamente 1000 mL). La concentración del filtrado produjo 5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida racémica como un sólido amarillo pálido (9.24 g, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 369, 371 $(M+H)^+$.

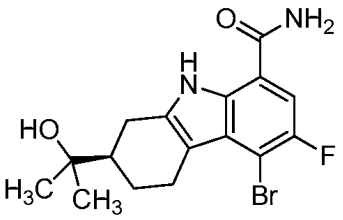
Síntesis alternativa del Intermediario 24:

A una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (10.0 g, 26.1 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) a -78°C, se agregó metil litio (1.6 M en éter) (3 equiv.; 49 mL, 78 mmol) por goteo durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos. Se agregaron 2 equivalentes de metil litio (33 mL) durante 25 min, y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1.5 h más. La reacción se inactivó a -78°C con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera. La capa

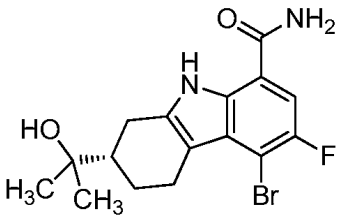
orgánica se recolectó, y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El resto se disolvió en ~100 mL de acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite cubierta con una almohadilla de gel de sílice en un embudo fritado de 600 mL usando acetato de etilo (~1 L). La concentración a presión reducida produjo 5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboximida (9.24 g, 25.03 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

Intermediarios 25 y 26

(R)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (I-25) y (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (I-26)



(I-25)



(I-26)

Una muestra de 5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida racémica [Intermediario 24] se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: CHIRALPAK® OD-H (3 x

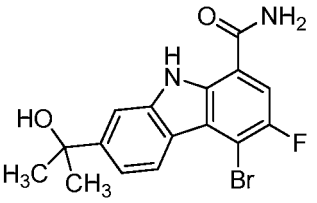
25 cm, 5µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 150 mL/min, 40°C. El primer pico que se eluyó de la columna produjo (R)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 25]. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 26]. El espectro de masa y el espectro de RMN ^{1}H de los dos enantiómeros fueron iguales. Espectro de masa *m/z* 369, 371 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.55 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 3.26 (dd, *J*=15.8, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J*=17.1, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), y 1.32 (qd, *J*=12.4, 5.3 Hz, 1H).

Separación alternativa mediante SFC para obtener Intermediario 26.

CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (55:45) a 150 mL/min, 40°C. El primer pico que se eluyó de la columna produjo (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 26]. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo (R)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 25].

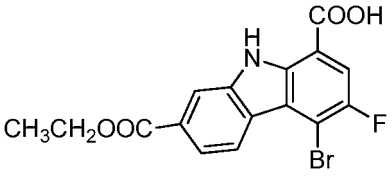
Intermediario 27

4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



(I-27)

Intermediario 27A: ácido 4-bromo-7-etoxicarbonil-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico

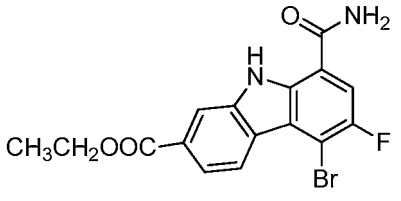


(I-27A)

Una solución de ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (2.87 g, 7.47 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (3.73 g, 16.4 mmol) en THF (45 mL) se calentó a 60°C durante 90 min. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (aproximadamente, 50 mL) y se agitó durante 60 min. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó. El filtrado se concentró, y el resto se trituró con MeOH con ultrasonido, se filtró, y el precipitado se lavó con MeOH y se secó. Los dos precipitados se combinaron para obtener ácido 4-bromo-7-etoxicarbonil-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico como un sólido amarillo pálido (2.39 g, 84% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 380, 382 $(M+H)^+$.

Intermediario 26B: 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-

carbazol-2-carboxilato de etilo



(I-27B)

Una mezcla de ácido 4-bromo-7-(etoxicarbonil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico (2.39 g, 6.29 mmol), EDC (1.81 g, 9.43 mmol) y HOBT (1.44 g, 9.43 mmol) en THF (30 mL) y DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó hidróxido de amonio (0.367 mL, 9.43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y luego con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se trituró con MeOH con ultrasonido para obtener 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (2.26 g, 95% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 379, 381 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.10 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), y 1.37 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d4) δ 8.77 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.12 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.58-1.36 (m, 4H), y 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Síntesis alternativa de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo:

Una mezcla de 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo [sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente estadounidense 8,084,620, Intermediario 48-1] (0.100 g, 0.277 mmol) y 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) [SELECTFLUOR ®] (0.100 g, 0.554 mmol) en THF (2 mL) y MeCN (2 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla enfriada se filtró, y el filtrado se concentró. El resto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 5-bromo-8-carbamoil-3-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo como un sólido color tostado (0.035 g).

Intermediario 27:

Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0.500 g, 1.32 mmol) en THF (9.0 mL) a -78°C se trató por goteo durante 10 min con metil litio 1.6 M en éter (2.47 mL, 3.96 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se trató con una solución de metil litio adicional (1.65 mL, 2.64 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 45 min más. La mezcla se trató con NH_4Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc,

y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener un sólido amarillo pálido que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones adecuadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron. El resto se dividió en EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido amarillo pálido (0.240 g, 50% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 347, 349 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.96 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.39 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), y 1.51 (s, 6H).

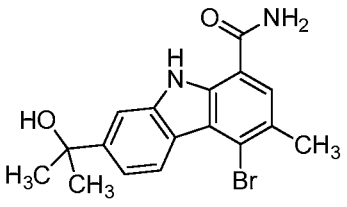
Síntesis alternativa de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida:

Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (10 g, 26.4 mmol) en THF (300 mL) se enfrió en un baño de agua helada y se trató por goteo con cloruro de metilmagnesio 3.0 M en THF (70.3 mL, 211 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 18 h. La mezcla se vertió en 1000 mL de NH_4Cl acuoso saturado bien agitado, que se enfrió en un baño de agua helada. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo dos veces con

EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, luego con salmuera, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-DCM (gradiente de 20-100%), para obtener 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (6.36 g, 65% de rendimiento).

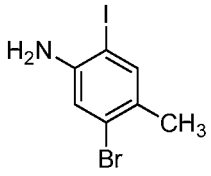
Intermediario 28

4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida



(I-28)

Intermediario 28A: 5-bromo-2-yodo-4-metilanilina

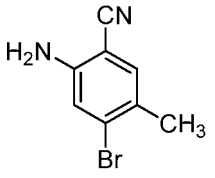


(I-28A)

Una solución de 3-bromo-4-metilanilina (5.00 g, 26.9 mmol), N-yodosuccinimida (4.53 g, 20.2 mmol) y tetrafluoroborato de bis(piridina)iodonio (2.70 g, 7.26 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con NaHSO3 acuoso saturado y agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 1%, 2% y 3%), para

obtener 5-bromo-2-yodo-4-metilanilina como un sólido amarillo (5.27 g, 63% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 312, 314 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.17-3.91 (br.s, 2H), y 2.25 (s, 3H).

Intermediario 28B: 2-amino-4-bromo-5-metilbenzonitrilo

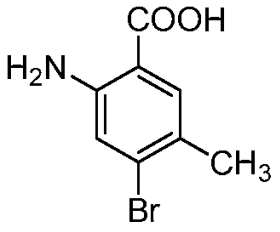


(I-28B)

Una mezcla de 5-bromo-2-yodo-4-metilanilina (5.25 g, 16.8 mmol) y cianuro de zinc (0.988 g, 8.41 mmol) en DMF (80 mL) se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.972 g, 0.841 mmol) y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con 10% de LiCl acuoso (dos veces) y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 1%, 2.5%, 5% y 50%), para obtener un sólido marrón. El resto también se purificó mediante trituración con MeOH para obtener tres cultivos de un sólido. El filtrado se purificó

nuevamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (5%, luego 10%). El sólido resultante se combinó con los otros cultivos para obtener 2-amino-4-bromo-5-metilbenzonitrilo como un sólido color tostado (2.95 g, 83% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 211, 213 $(M+H)^+$.

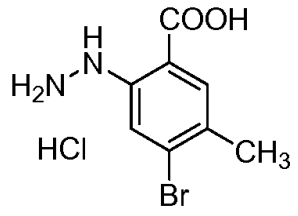
Intermediario 28C: ácido 2-amino-4-bromo-5-metilbenzoico



(I-28C)

Una mezcla de 2-amino-4-bromo-5-metilbenzonitrilo (2.95 g, 14.0 mmol) en una mezcla de EtOH (21 mL) y NaOH acuoso 2 M (34.9 mL, 69.9 mmol) se calentó a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el etanol se eliminó a presión reducida, y el resto acuoso se diluyó con agua. Después del ajuste del pH a aproximadamente 5 con HCl acuoso concentrado, la mezcla se agitó durante 30 min, y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido húmedo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener ácido 2-amino-4-bromo-5-metilbenzoico como un sólido amarillo pálido (2.92 g, 91% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 212, 214 $(M+H)^+$.

Intermediario 28D: clorhidrato del ácido 4-bromo-2-hidrazinil-5-metilbenzoico

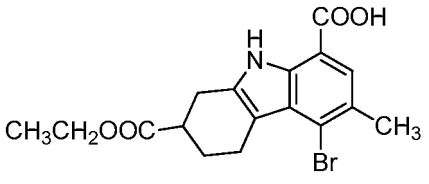


(I-28D)

Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-metilbenzoico (2.92 g, 12.7 mmol) en una mezcla de 37% de HCl acuoso (12.7 mL) y agua (4.3 mL), que se enfrió en un baño de NaCl-hielo, se trató lentamente por goteo con una solución de nitrito de sodio (0.963 g, 14.0 mmol) en agua (4.5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 45 min, luego se trató lentamente por goteo con una solución de cloruro de estaño (II) de dihidrato (8.59 g, 38.1 mmol) en 37% de HCl acuoso (8.2 mL). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se filtró, y el precipitado recolectado se lavó con agua y se secó. El sólido se trituró y se sometió a ultrasonido en MeOH, y la mezcla se concentró. El resto se trituró y se sometió a ultrasonido con DCM, y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con DCM para obtener clorhidrato del ácido 4-bromo-2-hidrazinil-5-metilbenzoico como un sólido blanco (2.17 g, 61% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 245, 247 $(M+H)^+$.

Intermediario 28E: ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-

6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico

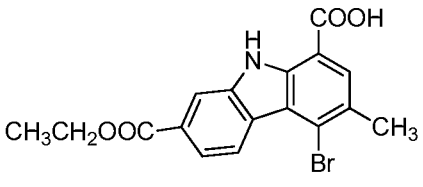


(I-28E)

Una mezcla de clorhidrato del ácido 4-bromo-2-hidrazinil-5-metilbenzoico (2.17 g, 7.71 mmol), 3-oxociclohexancarboxilato de etilo (1.44 g, 8.48 mmol) y ácido acético (1.32 mL, 23.1 mmol) en tolueno (40 mL) se calentó en un baño de aceite a 117°C durante 5 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío, y el resto se diluyó con tolueno (18 mL) y TFA (4.5 mL). La mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se sometió a ultrasonido, y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con EtOAc para obtener un sólido amarillo. El filtrado se concentró, y el resto se suspendió en EtOAc con ultrasonido. El precipitado se recolectó mediante filtración y se combinó con el primer precipitado. El sólido se trituró con MeOH para obtener ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico como un sólido amarillo pálido (1.60 g, 55% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 380, 382 $(M+H)^+$.

Intermediario 28F: ácido 4-bromo-7-(etoxicarbonil)-

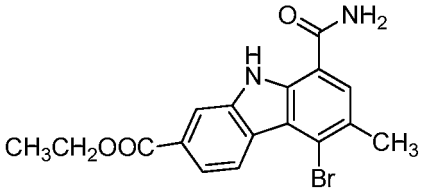
3-metil-9H-carbazol-1-carboxílico



(I-28F)

Una solución de ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (1.60 g, 4.21 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (2.10 g, 9.26 mmol) en THF (45 mL) se calentó a 60°C durante 60 min. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (aproximadamente, 70 mL), se agitó durante 15 min, y el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó. El filtrado se concentró, y el resto se trituró con MeOH, se filtró, y el precipitado recolectado se lavó con MeOH. Los dos sólidos se combinaron para obtener ácido 4-bromo-7-(etoxicarbonil)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxílico como un sólido amarillo pálido (1.40 g, 88% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 376, 378 $(M+H)^+$.

Intermediario 28G: 5-bromo-8-carbamoil-6-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo



(I-28G)

Una mezcla de ácido 4-bromo-7-(etoxicarbonil)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxílico (1.40 g, 3.72 mmol), EDC (1.070 g, 5.58 mmol) y HOBT (0.855 g, 5.58 mmol) en una

mezcla de THF (30 mL) y DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se agregó hidróxido de amonio (0.217 mL, 5.58 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. No se alcanzó la separación de fases; por lo tanto, la mezcla se filtró, y el sólido recolectado se lavó secuencialmente con agua y EtOAc, se trituró con MeOH y se secó. El filtrado de EtOAc-agua se separó, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El resto se trituró con MeOH, y el sólido resultante se combinó con el primer sólido para obtener 5-bromo-8-carbamoil-6-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (1.27 g, 91% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 375, 377 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.84 (dd, *J*=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 4.37 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), y 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

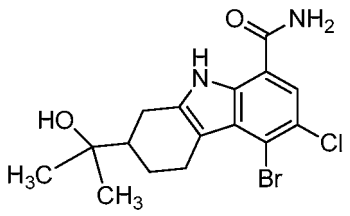
Intermediario 28:

Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0.500 g, 1.33 mmol) en THF (12 mL) a -78°C se trató por goteo durante 10 min con metil litio 1.6 M en éter (2.50 mL, 4.00 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se trató

con solución adicional de metil litio (1.67 mL, 2.67 mmol). Luego de 30 min más, se agregó solución adicional de metil litio (1.67 mL, 2.67 mmol) y se continuó agitando durante 45 min. La mezcla se trató luego con NH_4Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para obtener un sólido blancuzco. El sólido se trituró, se sometió a ultrasonido con MeOH y se recolectó mediante filtración. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones correspondientes se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron. El resto se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el resto se combinó con el primer sólido para obtener 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido color tostado (0.409 g, 85% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 343, 345 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.48 (br. s., 1H), 7.36 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.53 (s, 3H) y 1.51 (s, 6H).

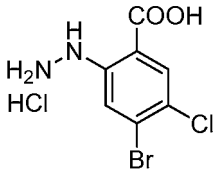
Intermediario 29

5-bromo-6-cloro-2-(RS)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla racémica)



(I-29)

Intermediario 29A: clorhidrato del ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico

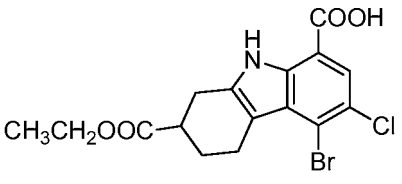


(I-29A)

Una solución de nitrito de sodio (3.03 g, 43.9 mmol) en agua (14.8 mL) se agregó por goteo a una suspensión enfriada (-10°C, baño de NaCl-hielo) de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10.0 g, 39.9 mmol) en 37% de HCl acuoso (39.9 mL) y agua (13.3 mL), a tal velocidad que la temperatura no excedió los 0°C. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 min, luego se trató con una solución de cloruro de estaño (II) hidrato (22.7 g, 120 mmol) en 37% de HCl acuoso (17 mL). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 min. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante la noche para obtener clorhidrato del ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico

como un sólido blancuzco (12.86 g, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 365, 267 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

Intermediario 29B: ácido 5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico

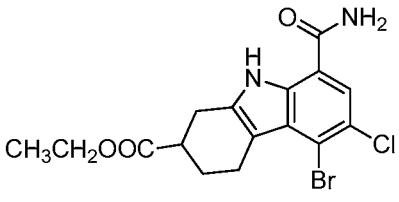


(I-29B)

Una suspensión de clorhidrato del ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico (12.89 g, 37.6 mmol), 3-oxociclohexancarboxilato de etilo (7.03 g, 41.3 mmol) y ácido acético (6.45 mL, 113 mmol) en tolueno (188 mL) se calentó a 105°C durante la noche. Luego de 16 h, se agregaron más ácido acético (6 mL) y 3-oxociclohexancarboxilato de etilo (2.00 g), y la mezcla se calentó a 110°C durante 4.5 h. La mezcla se concentró, y el resto se combinó con tolueno (100 mL) y TFA (20 mL). La suspensión se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se concentró, y el resto se suspendió en EtOAc. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para obtener ácido 5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico como un sólido amarillo (11.0 g, 73% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 400, 402 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.12 (qd, *J*=7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.23-

2.81 (m, 5H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

Intermediario 29C: 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo



(I-29C)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Intermediario 24D, el ácido 5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico se convirtió en 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo como un sólido marrón claro (8.54 g, 78% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 399, 401 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.12 (qd, *J*=7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.23-2.81 (m, 5H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

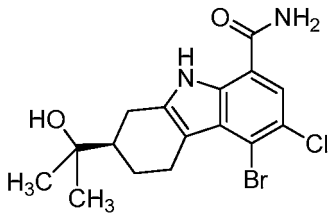
Intermediario 29:

Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (7.03 g, 17.6 mmol) en THF (200 mL) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y se trató en porciones durante 40 min con metil litio 1.6 M en THF (66.0 mL, 106 mmol). Luego de 60 min, la mezcla se trató lentamente a -78°C con NH_4Cl acuoso saturado y se agitó durante 10 min mientras se calentó a temperatura

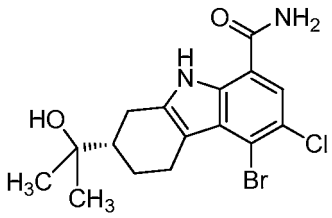
ambiente. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para obtener 5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida como un sólido amarillo (4.66 g). Espectro de masa *m/z* 385, 387 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 3.28 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J*=17.1, 4.7 Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.14 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.66 (td, *J*=11.4, 4.1 Hz, 1H), 1.33 (qd, *J*=12.4, 5.2 Hz, 1H), 1.15 (s, 6H).

Intermediarios 30 y 31

(R)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (I-30) y (S)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (I-31)



(I-30)



(I-31)

Una muestra de 5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida racémica [Intermediario 29] (2.35 g) se separó mediante cromatografía

quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak IA (3 x 25 cm, 5µm); fase móvil: CO2-MeOH (50:50) a 124 mL/min, 100 bar, 45°C; preparación de la muestra: 39 mg/ mL en MeOH-DMSO (4:1); inyección: 2.33 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo el isómero (R), (R)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 30] como un sólido amarillo (1.15 g). Espectro de masa *m/z* 385, 387 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.27 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J*=17.2, 4.7 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.14 (s, 6H).

El segundo pico que se eluyó de la columna produjo el isómero (S), (S)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 31] como un sólido blancuzco (0.92 g). Espectro de masa *m/z* 385, 387 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 4.23 (s, 1H), 3.27 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J*=17.1, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (t, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.14 (s, 6H).

La configuración absoluta del Intermediario 30 se confirmó mediante el análisis de rayos X de cristal único preparado mediante la disolución del compuesto en exceso de

1,2-dicloroetano/EtOAc/ácido acético y la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente para obtener un solvato del ácido diacético. Dimensiones de celda unitaria: a = 11.690(2)Å, b = 7.0901(9)Å, c = 14.427(3)Å, α = 90°, β = 110.607(5)°, γ = 90°; Volumen = 1119.2(3) $Å^3$; Volumen/Cantidad de moléculas en la celda unitaria = 560 $Å^3$; Grupo espacial: $P2_1$; Moléculas de Intermediario 30/unidad asimétrica (Z'): 1; Densidad, calc. $g\text{-}cm^{-3}$: 1.501. Las coordenadas atómicas fraccionales a temperatura ambiente se proporcionan en la Tabla 8, y la estructura se muestra en la Figura 1.

Tabla 8

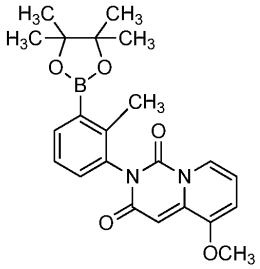
Coordenadas atómicas fraccionales para el solvato del ácido diacético del Intermediario 30 a temperatura ambiente

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Br1	0.7129	0.3740	0.6642	O6	0.7118	0.4731	0.0663
Cl1	0.7740	0.3738	0.4607	C20	0.5791	0.2200	0.0206
N1	0.2665	0.3652	0.4430	H1	0.1973	0.3602	0.3950
O1	0.2004	0.3636	0.2416	H2	0.1212	0.2621	0.5441
C1	0.1772	0.3609	0.5790	H3	0.1327	0.4793	0.5676
C2	0.5901	0.3791	0.5379	H4	0.5548	0.3721	0.3046
C3	0.2812	0.3738	0.5418	H5	0.5091	0.4833	0.7321
C4	0.3773	0.3661	0.4329	H6	0.4813	0.2674	0.7370
C5	0.4669	0.3740	0.5291	H7	0.2569	0.1852	0.6979
C6	0.3082	0.3690	0.2482	H8	0.2826	0.3705	0.1095
C7	0.5312	0.3740	0.3598	H9	0.4142	0.3755	0.1729

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C8	0.4074	0.3753	0.3462	H10	0.1460	0.2951	0.8728
C9	0.4036	0.3762	0.5976	H11	0.0219	0.5258	0.7703
C10	0.4463	0.3870	0.7085	H12	0.0232	0.5455	0.6624
C11	0.6203	0.3747	0.4534	H13	0.1355	0.6145	0.7528
C12	0.2289	0.3165	0.6913	H14	0.0720	0.0559	0.7005
N2	0.3387	0.3721	0.1672	H15	-0.0148	0.2037	0.6289
O2	0.1932	0.2852	0.8423	H16	-0.0205	0.1714	0.7347
C13	0.1290	0.3293	0.7384	H17	0.3637	0.4190	0.8124
C14	0.0723	0.5210	0.7302	H18	0.3175	0.5675	0.7267
C15	0.0325	0.1757	0.6967	H19	0.0671	0.3654	0.1347
C16	0.3389	0.4360	0.7413	H20	-0.1430	0.4843	-0.0980
O3	0.0996	0.3570	-0.0085	H21	-0.1761	0.2992	-0.0536
C17	0.0053	0.3621	0.0046	H22	-0.1116	0.2873	-0.1321
O4	-0.0020	0.3642	0.0929	H23	0.7379	0.5591	0.1062
C18	-0.1174	0.3580	-0.0772	H24	0.6424	0.1271	0.0321
C19	0.6259	0.3810	0.0872	H25	0.5538	0.2622	-0.0469
O5	0.5910	0.4309	0.1503	H26	0.5107	0.1656	0.0330

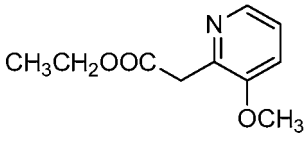
Intermediario 32

5-metoxi-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona



(I-32)

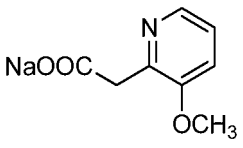
Intermediario 32A: 2-(3-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo



(I-32A)

Una solución agitada de diisopropilamina (0.385 mL, 2.70 mmol) en THF (2 mL) a 0°C se trató lentamente con n-butil litio 1.6 M en hexanos (1.69 mL, 2.70 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, luego se agregó durante 5 min a una solución agitada de 3-metoxi-2-picolina (0.133 g, 1.08 mmol) y carbonato de dietilo (0.262 mL, 2.16 mmol) en THF (5 mL) a -78°C. Luego de agitar durante 45 min más, se eliminó el baño de enfriamiento y se siguió agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), que se eluyó con 50% EtOAc-hexanos, para obtener 2-(3-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo como un aceite (0.17 g, 81% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 196 $(M+H)^+$.

Intermediario 32B: 2-(3-metoxipiridin-2-il)acetato de sodio

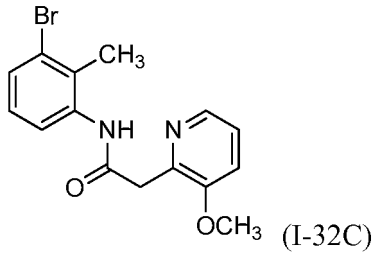


(I-32B)

Una solución agitada de 2-(3-metoxipiridin-2-

il)acetato de etilo (0.17 g, 0.871 mmol) en THF (2.5 mL) se trató a temperatura ambiente con NaOH acuoso 3 M (0.581 mL, 1.74 mmol). Luego de 7 h, la mezcla se concentró para eliminar THF, y el resto acuoso se congeló en hielo seco y se liofilizó para obtener 2-(3-metoxipiridin-2-il)acetato de sodio como un sólido blanco. Se asumió un rendimiento cuantitativo, y el material se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 168 $(M+H)^+$.

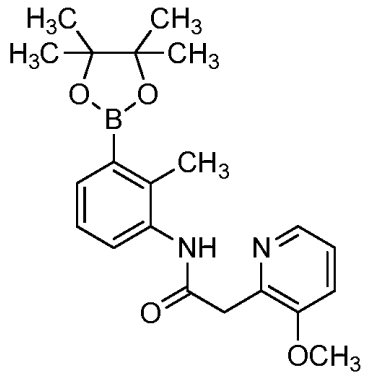
Intermediario 32C: N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida



(I-32C)

Una mezcla de 2-(3-metoxipiridin-2-il)acetato de sodio (0.166 g, 0.871 mmol), 3-bromo-2-metilanilina (0.118 mL, 0.958 mmol), DIEA (0.608 mL, 3.48 mmol) y HATU (0.397 g, 1.05 mmol) en DMF (4.0 mL) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con 10% de LiCl acuoso, luego con salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo pálido (0.213 g, 73% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 335, 337 $(M+H)^+$.

Intermediario 32D: 2-(3-metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



(I-32D)

Una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida (4.00 g, 11.9 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.48 g, 13.7 mmol) en DMSO (7 mL) y dioxano (35 mL) se hizo burbujear con argón durante 5 min, luego se trató con acetato de potasio (2.93 g, 29.8 mmol). El burbujeo continuó durante 2 min, luego se trató la mezcla con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.487 g, 0.597 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se filtró en un tapón de gel de sílice con 60% de EtOAc-hexanos, y el filtrado se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos para obtener 2-(3-

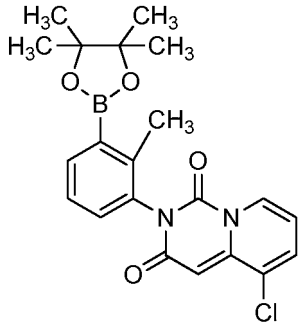
metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida como un sólido color tostado (5.1 g, 82% de rendimiento), RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9.65 (br, s,, 1H), 8.20 (dd, *J*=4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario 32:

Una mezcla de 2-(3-metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (1.45 g, 3.78 mmol) y CDI (2.45 g, 15.1 mmol) en tolueno (19 mL) se calentó a 110°C durante 3 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos, para obtener 5-metoxi-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c] pirimidin-1,3(2H)-diona como un sólido amarillo (0.571 g, 37% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 409 $(M+H)^+$, RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.96 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.39-6.30 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

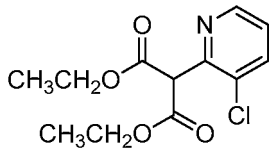
Intermediario 33

5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona (mezcla racémica)



(I-33)

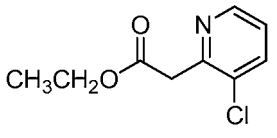
Intermediario 33A: 2-(3-cloropiridin-2-il)malonato de dietilo



(I-33A)

Una mezcla de 3-cloro-2-fluoropiridina (5.00 g, 38.0 mmol), malonato de dietilo (14.6 g, 91 mmol) y Cs_2CO_3 (29.7 g, 91 mmol) en DMSO (42 mL) se calentó a 100°C durante 7 h. Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó dos veces con agua, luego con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener 2-(3-cloropiridin-2-il) malonato de dietilo crudo como un aceite incoloro que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 272 $(M+H)^+$.

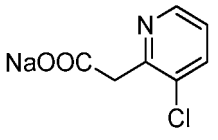
Intermediario 33B: 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de etilo



(I-33B)

Una mezcla de 2-(3-cloropiridin-2-il)malonato de dietilo (10.32 g, 38 mmol), cloruro de sodio (5.55 g, 95 mmol) y agua (3.42 mL, 190 mmol) en DMSO (40 mL) se calentó a 145°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua y luego con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de etilo crudo, que se usó sin purificación. Espectro de masa *m/z* 200 $(M+H)^+$.

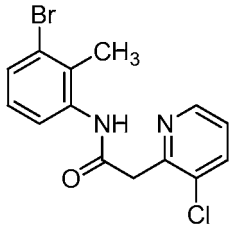
Intermediario 33C: 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de sodio



(I-33C)

Una solución de 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de etilo (7.59 g, 38 mmol) en THF (76 mL) se trató a temperatura ambiente con NaOH acuoso 3 M (25.3 mL, 76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para eliminar THF. El resto acuoso se congeló en hielo seco y se liofilizó para obtener 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de sodio como un sólido blancuzco que se usó sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 172 $(M+H)^+$.

Intermediario 33D: N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-cloropiridin-2-il)acetamida

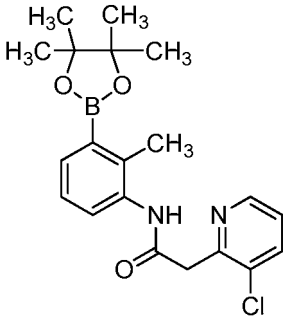


(I-33D)

Una mezcla de 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de sodio (7.39 g, 38 mmol), 3-bromo-2-metilanilina (4.7 mL, 38.4 mmol), DIEA (13.3 mL, 76 mmol) y HATU (14.6 g, 38.4 mmol) en DMF (127 mL) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 90 min, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con 10% LiCl, luego con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron en un volumen pequeño. La solución se sembró con un cristal en un lote temprano y se mantuvo durante la noche para obtener un precipitado que se recolectó mediante filtración y se lavó con 50% de EtOAc-hexanos para obtener un sólido blanco. El filtrado se concentró y recristalizó tres veces de manera similar para obtener un sólido adicional. Los sólidos se combinaron para obtener N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-cloropiridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (11.43 g, 89% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 339, 341 $(M+H)^+$, RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9.76 (br, s,, 1H), 8.52 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H),

7.32-7.23 (m, 1H), 7.06 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Intermediario 33E: 2-(3-cloropiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



(I-33E)

Una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-cloropiridin-2-il)acetamida (4.0 g, 11.78 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.29 g, 12.96 mmol) en DMSO (5 mL) y dioxano (25 mL) se hizo burbujear con argón durante 7 min y luego se agregó acetato de potasio (2.89 g, 29.4 mmol). El burbujeo en argón continuó durante 7 min y luego se agregó el aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.481 g, 0.589 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 7 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se volvió a cristalizar de EtOAc para obtener un sólido blanco. El licor madre se concentró, y el resto se volvió a cristalizar

de EtOAc. Los dos sólidos se combinaron para obtener 2-(3-cloropiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida como un sólido blanco (3.88 g, 85% de rendimiento), Espectro de masa *m/z* 387 $(M+H)^+$.

Intermediario 33:

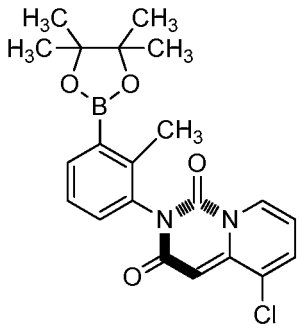
Una mezcla de 2-(3-cloropiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (0.192 g, 0.497 mmol) y CDI (0.322 g, 1.986 mmol) en tolueno (2 mL) se calentó a 110°C. Luego de 5 h, la mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos, para obtener 5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona racémica como un sólido amarillo brillante (0.133 g, 65% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 413 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.26 (dt, *J*=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.36 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Intermediarios 34 y 35

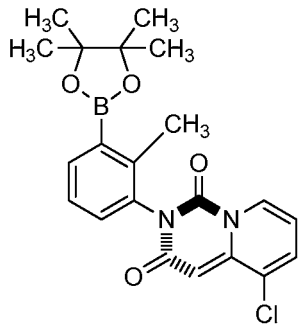
5-cloro-2-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-

1,3(2H)-diona (I-34) y

5-cloro-2-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona (I-35)



(I-34)



(I-35)

Una muestra de 5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona racémica [Intermediario 33] se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: WHELK-O® R,R (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (55:45) a 200 mL/min, 100 bar, 35°C; preparación de la muestra: 96 mg/mL en MeCN-DCM (1:4); inyección: 5 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo 5-cloro-2-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 34]. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo 5-cloro-2-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 35]. El espectro de masa y RMN ^1H de cada atropisómero

enantiomérico era el mismo que los del Intermediario 33.

De manera alternativa, una muestra de 5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona racémico [Intermediario 33] se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Whelko RR (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-CH_3CN (55:45) a 200 mL/min, 100 bar, 35°C; preparación de muestra: 96 mg/ mL en MeCN-DCM (1:4); inyección: 5 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo 5-cloro-2-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c] pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 35]. El material pudo purificarse adicionalmente mediante la disolución en THF y se diluyó con hexanos, y el precipitado se recolectó mediante filtración.

La configuración absoluta del Intermediario 35 se confirmó mediante el análisis de rayos X de cristal único preparado mediante la disolución del compuesto en acetona en exceso y la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente, Dimensiones de la celda unitaria: a = 19.6161(8) Å, b = 9.1411(4) Å, c = 12.7541(6) Å, α = 90°, β = 113.165(2)°, γ = 90°; grupo espacial: C2; Moléculas de intermediario 35/unidad asimétrica (Z'): 1; Densidad, calc. g-cm^{-3}: 1.304. Las coordenadas atómicas

fraccionales a temperatura ambiente se proporcionan en la Tabla 9, y la estructura se muestra en la Figura 2.

Tabla 9

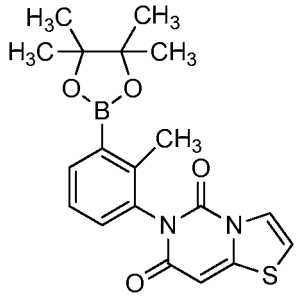
Coordenadas atómicas fraccionales para el Intermediario 35 a temperatura ambiente

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	-0.1755	-0.1003	0.3365	C21	0.0166	-0.2724	0.3622
O1	0.2261	0.6937	0.2037	O3	-0.0487	0.3988	0.3318
C1	0.2132	0.8050	0.1156	O4	0.1356	0.0809	0.3596
C2	0.1347	0.7655	0.0313	H1	0.1356	0.3551	0.5384
O2	0.1028	0.6968	0.1045	H2	0.2203	0.5422	0.5706
B1	0.1597	0.6467	0.1980	H3	0.2313	0.6587	0.4179
C3	0.1403	0.4028	0.4772	H4	0.0388	0.8624	-0.0807
C4	0.1906	0.5142	0.4966	H5	0.1101	0.9509	-0.0687
C5	0.1012	0.4308	0.2727	H6	0.0796	0.9586	0.0279
C6	0.1966	0.5843	0.4048	H7	0.0613	0.2788	0.1461
C7	0.0966	0.3615	0.3668	H8	0.0655	0.4356	0.0994
C8	0.1517	0.5466	0.2926	H9	0.0019	0.3967	0.1400
C9	0.0863	0.8966	-0.0281	H10	0.1556	0.5689	-0.0231
C10	0.0532	0.3809	0.1539	H11	0.1519	0.6967	-0.1073
C11	0.1298	0.6565	-0.0585	H12	0.0787	0.6339	-0.1029
C12	0.2226	0.9474	0.1724	H13	0.1871	0.9571	0.2066
C13	0.2710	0.7829	0.0643	H14	0.2151	1.0241	0.1175

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
N1	0.0457	0.2404	0.3528	H15	0.2718	0.9545	0.2304
C14	0.0746	0.1035	0.3564	H16	0.3176	0.8231	0.1147
N2	0.0270	-0.0148	0.3551	H17	0.2550	0.8312	-0.0083
C15	-0.0287	0.2712	0.3397	H18	0.2769	0.6801	0.0543
C16	-0.0453	0.0086	0.3467	H19	-0.1208	0.1615	0.3296
C17	-0.0720	0.1477	0.3375	H20	0.1039	-0.1652	0.3637
C18	0.0561	-0.1540	0.3608	H21	-0.0838	-0.3378	0.3584
C19	-0.0563	-0.2557	0.3562	H22	0.0370	-0.3652	0.3671
C20	-0.0863	-0.1218	0.3472	-	-	-	-

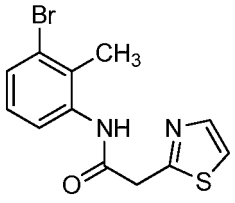
Intermediario 36

6-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5H-tiazolo[3,2-c] pirimidin-5,7(6H)-diona



(I-36)

Intermediario 36A: N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(tiazol-2-il)acetamida

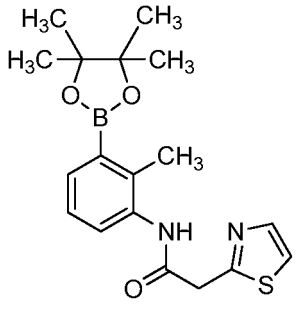


(I-36A)

Una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (0.764 mL, 6.20 mmol), ácido 1,3-tiazol-2-ilacético (0.74 g, 5.17 mmol)

y DIEA (1.63 mL, 9.30 mmol) en DMF (15 mL) se trató con HATU (2.36 g, 6.20 mmol). Luego de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con 10% LiCl acuoso y luego con salmuera, y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos, para obtener N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(tiazol-2-il)acetamida como un sólido blanco (0.681 g, 42% de rendimiento), RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9.84-9.65 (m, 1H), 7.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.07 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.38 (s, 3H),

Intermediario 36B: N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-(tiazol-2-il)acetamida



(I-36B)

Una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(tiazol-2-il)acetamida (0.53 g, 1.70 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.476 g, 1.87 mmol) y acetato de potasio (0.418 g, 4.26 mmol) en DMSO (1.6 mL) y

dioxano (8 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 5 min y luego se añadió el aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.070 g, 0.085 mmol). Después del burbujeo con nitrógeno durante otros 5 min, la mezcla se calentó a 90°C durante 7 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se filtró con Celite. El filtrado se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con 50% EtOAc-hexanos, para obtener N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-(tiazol-2-il)acetamida como un sólido blancuzco (0.45 g, 74% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 359 $(M+H)^+$.

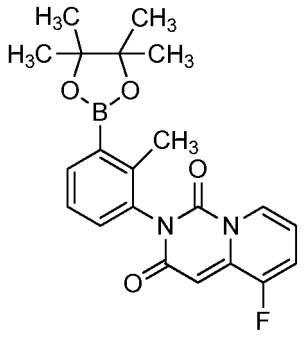
Intermediario 36:

Una mezcla de N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-2-(tiazol-2-il)acetamida (0.45 g, 1.26 mmol) y CDI (0.815 g, 5.02 mmol) en tolueno (6.5 mL) se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con 70% EtOAc-hexanos, para obtener 6-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-5,7(6H)-diona levemente impura como un sólido color tostado (34% de

rendimiento). El material se usó sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 385 $(M+H)^+$.

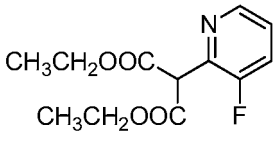
Intermediario 37

5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona racémica



(I-37)

Intermediario 37A: 2-(3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo

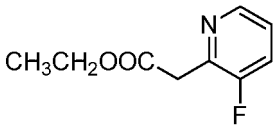


(I-37A)

Una mezcla de 2,3-difluoropiridina (2.00 g, 17.4 mmol), Cs_2CO_3 (13.59 g, 41.7 mmol) y malonato de dietilo (6.68 g, 41.7 mmol) en DMSO (19 mL) se calentó a 100°C durante 4.5 h. La mezcla se vertió en hielo, se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente, 10%, 20% y 30%), para obtener 2-(3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo como un aceite de color pálido (2.68 g, 60% de rendimiento), RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.42 (dt,

J=4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J*=9.4, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J*=8.5, 4.3 Hz, 1H), 5.09 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.30 (q, *J*=7.0 Hz, 4H), 1.33-1.26 (m, 6H),

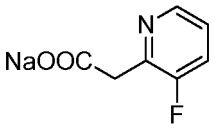
Intermediario 37B: 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo



(I-37B)

Una mezcla de 2-(3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo (2.68 g, 10.5 mmol), cloruro de sodio (0.675 g, 11.6 mmol) y agua (0.378 mL, 21.0 mmol) en DMSO (15 mL) se calentó a 145°C durante 4.5 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo como un aceite de color pálido (1.90 g, 99% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 184 $(M+H)^+$.

Intermediario 37C: 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetato de sodio

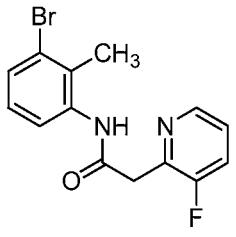


(I-37C)

Una solución agitada de 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (1.90 g, 10.4 mmol) en THF (26 mL) se trató con NaOH acuoso 3 M (6.9 mL, 20.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para eliminar THF y la solución acuosa residual se

congeló y se liofilizó para obtener 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetato de sodio como un sólido blanco (100% de rendimiento asumido), que se usó sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 156 $(M+H)^+$.

Intermediario 37D: N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida

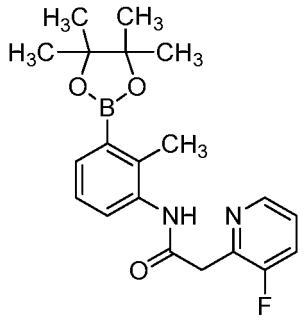


(I-37D)

Una mezcla de 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetato de sodio (1.847 g, 10.37 mmol), 3-bromo-2-metilanilina (1.41 mL, 11.4 mmol), DIEA (5.4 mL, 31.1 mmol) y HATU (4.73 g, 12.4 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1.25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con 10% LiCl acuoso, luego con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, El resto se disolvió en EtOAc caliente y se enfrió, y el sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con 60% EtOAc-hexanos. Los filtrados combinados se concentraron, y el resto se volvió a cristalizar dos veces con el mismo procedimiento. El resto de la concentración del filtrado final se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos, para obtener un

sólido que se combinó con los lotes que se volvieron a cristalizar para obtener N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (2.03 g, 61% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 323, 325 $(M+H)^+$.

Intermediario 37E: 2-(3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



(I-37E)

Una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida (4.20 g, 13.6 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.80 g, 14.9 mmol) en dioxano (40 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 10 min. Se agregó acetato de potasio (3.33 g, 34.0 mmol) a la mezcla, el burbujeo continuó durante 5 min adicionales y se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.555 g, 0.679 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con DCM-metil t-butil éter, para obtener 2-(3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida como un sólido blanco (3.80 g, 76% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 371 $(M+H)^+$.

Intermediario 37:

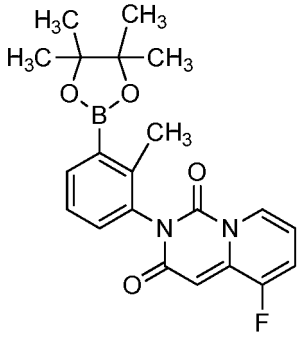
Una mezcla de 2-(3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (9.01 g, 24.3 mmol) y CDI (15.78 g, 97 mmol) en tolueno (97 mL) se calentó a 120°C durante 7 h, La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (220 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-100%), para obtener 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona como un sólido amarillo (6.26 g, 65% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 397 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.11 (dd, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.35 (td, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Intermediarios 38 y 39

5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona

(atropisómeros simples)



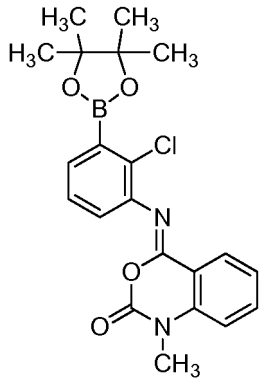
(I 38, I-39)

Una muestra de 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona racémica [Intermediario 37] (7.5 g) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: CHIRALCEL® OD-H (5 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (76:24) a 280 mL/min, 100 bar, 40°C; preparación de la muestra: 62.5 mg/mL en DCM-MeOH (1:1); inyección: 0.83 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero de 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 38] como un sólido amarillo (3.2 g, pureza quiral de 99.3%). El segundo pico que se eluyó de la columna produjo el otro atropisómero de 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 39] como un sólido amarillo (2.98 g, pureza quiral de 98.6%). El espectro de masa y RMN ^1H para ambos enantiómeros son los

mismos que para el Intermediario 37.

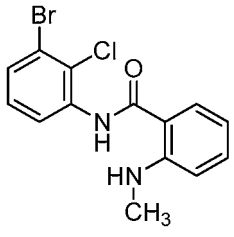
Intermediario 40

(Z)-4-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imino)-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ona



(I-40)

Intermediario 40A: N-(3-bromo-2-clorofenil)-2-(metilamino)benzamida

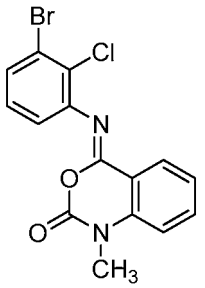


(I-40A)

Una mezcla de 3-bromo-2-cloroanilina [preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente estadounidense N.° 8,242,260] (240 mg, 1.162 mmol) y tolueno (10 mL) a 0°C se trató lentamente con trimetilalumino 2 M en tolueno (0.99 mL, 1.98 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Una suspensión parcial de 1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (300 mg, 1.52 mmol) en tolueno (4 mL) se agregó lentamente. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 4

h, se enfrió a 0°C y se trató por goteo con HCI acuoso 1 M hasta que no se observó más evolución de gas. La mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentó a temperatura ambiente, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%), para obtener N-(3-bromo-2-clorofenil)-2-(metilamino)benzamida como un sólido amarillo (110 mg, 28% de rendimiento), Espectro de masa *m/z* 339, 341 $(M+H)^+$, RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 7.78 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J*=8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 2.79 (d, *J*=5.1 Hz, 3H),

Intermediario 40B: (Z)-4-((3-bromo-2-clorofenil)imino)-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ona



(I-40B)

Una solución de N-(3-bromo-2-clorofenil)-2-(metilamino)benzamida (150 mg, 0.442 mmol) en THF (15 mL) se enfrió a 0°C y se trató con trifosgeno (197 mg, 0.663 mmol).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió a 0°C y se trató con agua hasta que cesó la evolución de gas. La mezcla se concentró, y el resto se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para obtener (Z)-4-((3-bromo-2-clorofenil)imino)-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ona como un sólido beige (130 mg, 81% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.33 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.41 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.55 (s, 3H).

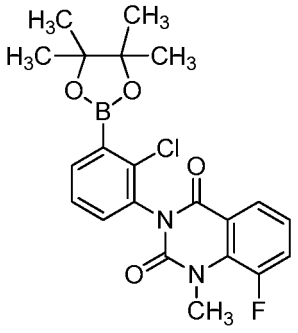
Intermediario 40:

Una mezcla de (Z)-4-((3-bromo-2-cloro-fenil)imino)-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ona (130 mg, 0.356 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (117 mg, 0.462 mmol) y acetato de potasio (87 mg, 0.889 mmol) en dioxano (4 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (14.5 mg, 0.018 mmol) y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%) para

obtener (Z)-4-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imino)-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ona como un sólido amarillo (120 mg, 82% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 413 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.40-8.30 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.16-7.07 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 12H).

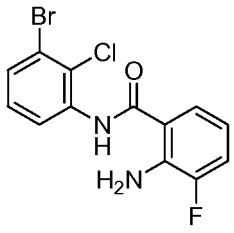
Intermediario 41

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-41)

Intermediario 41A: 2-amino-N-(3-bromo-2-clorofenil)-3-fluorobenzamida

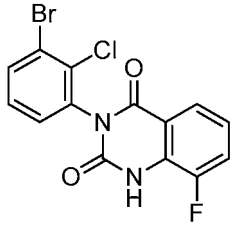


(I-41A)

Una mezcla de 3-bromo-2-cloroanilina [preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente estadounidense N.° 8,242,260] (600 mg, 2.91 mmol) y tolueno (10 mL) se enfrió a 0°C y se trató lentamente con

trimetilalumino 2 M en tolueno (2.47 mL, 4.94 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se trató con 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (684 mg, 3.78 mmol) y se calentó a 50°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0°C, se trató por goteo con HCI acuoso 1 M hasta que se detuvo la evolución de gas y se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente en $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%) para obtener 2-amino-N-(3-bromo-2-clorofenil)-3-fluorobenzamida como un sólido amarillo pálido (350 mg, 35% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 343, 345 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.46 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.43 (dd, *J*=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J*=11.0, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (td, *J*=8.0, 5.1 Hz, 1H), 5.72 (br. s., 2H).

Intermediario 41B: 3-(3-bromo-2-clorofenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

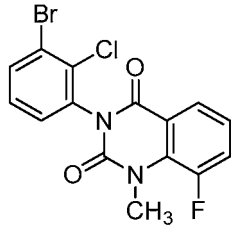


(I-41B)

Se agregó trifosgeno (453 mg, 1.53 mmol) en una porción a una solución de amino-N-(3-bromo-2-clorofenil)-3-

fluorobenzamida (350 mg, 1.019 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió a 0°C y se trató con agua hasta que no se observó más evolución de gas. La mezcla se concentró, y el resto se disolvió en EtOAc, se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, y se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para obtener 3-(3-bromo-2-clorofenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido amarillo (320 mg, 85% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 369, 371 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.54 (br. s., 1H), 7.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*=9.8, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.24 (td, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H).

Intermediario 41C: 3-(3-bromo-2-clorofenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



(I-41C)

Se agregó lentamente yodometano (0.102 mL, 1.62 mmol) a una mezcla de 3-(3-bromo-2-clorofenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (300 mg, 0.812 mmol), DMF (5 mL) y Cs_2CO_3 (529 mg, 1.62 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%), para obtener 3-(3-bromo-2-clorofenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido amarillo (280 mg, 90% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 383, 385 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.09 (dq, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.49 (ddd, *J*=13.9, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 3.88 (s, 1.5 H), 3.86 (s, 1.5H).

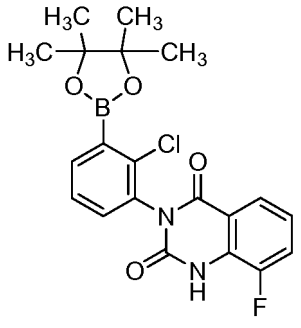
Intermediario 41:

Se hizo burbujear una mezcla de 3-(3-bromo-2-clorofenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (150 mg, 0.391 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (129 mg, 0.508 mmol), acetato de potasio (96 mg, 0.978 mmol) y dioxano (8 mL) con nitrógeno durante 10 min y se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (16 mg, 0.020 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 16 h, luego se enfrió y se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para obtener 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido vidrioso

blancuzco (52 mg, 31% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 431, $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.14-8.05 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 1H), 3.86 (d, *J*=8.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 12H).

Intermediario 42

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



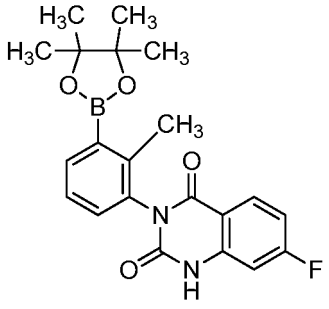
(I-42)

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-clorofenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 41B] (990 mg, 2.68 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (884 mg, 3.48 mmol) y acetato de potasio (657 mg, 6.70 mmol) en dioxano (8 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 10 min. Se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (109 mg, 0.134 mmol), y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con MeOH-DCM (gradiente de 0-5%) para obtener 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-8-

fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido marrón (710 mg, 64% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 416, $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.55-8.38 (m, 1H), 8.06-7.93 (m, 1H), 7.90-7.75 (m, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 1H), 1.26 (br. s., 12H)

Intermediario 43

7-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

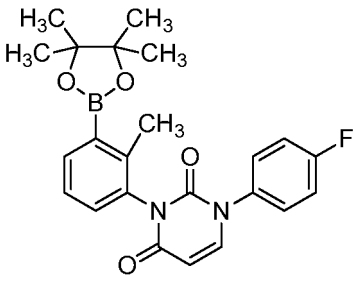


(I-43)

Mediante el procedimiento usado para preparar el Intermediario 8, se convirtió 3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 15B] en 7-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona. Espectro de masa *m/z* 397 $(M+H)^+$.

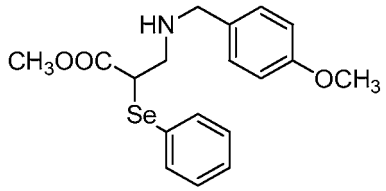
Intermediario 44

1-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



(I-44)

Intermediario 44A: 3-(4-metoxibencilamino)-2-(fenilselanil)propanoato de metilo

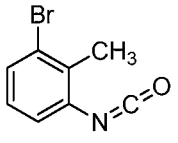


(I-44A)

Una suspensión de bromuro de fenilselenilo (5.54 g, 23.5 mmol) y cloruro de zinc(II) (1.27 g, 9.29 mmol) en DCM (116 mL) se trató con acrilato de metilo (2.09 mL, 23.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se trató con (4-metoxifenil)metanamina (6.4 mL, 48.8 mmol) y se formó una suspensión espesa. Luego de agitar durante 16 h, la mezcla se filtró, el precipitado recolectado se lavó con EtOAc, y los filtrados combinados se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para obtener 3-(4-metoxibencilamino)-2-(fenilselanil)propanoato de metilo como un aceite marrón claro (3.68 g, 42% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 380, $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53-7.49 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.18 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 3.89 (dd, *J*=8.8, 5.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.93-2.78 (m, 2H).

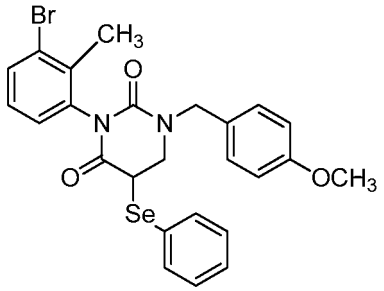
Intermediario 44B: 1-bromo-3-isocianato-2-

metilbenceno


(I-44B)

Una solución de trifosgeno (2.25 g, 7.58 mmol) en tolueno (27 mL), enfriada en un baño de agua helada se trató lentamente con una solución de 3-bromo-2-metilanilina (3.00 g, 16.1 mmol) y DIEA (5.6 mL, 32.2 mmol) en tolueno (5.4 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se diluyeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener 1-bromo-3-isocianato-2-metilbenceno como un aceite marrón (3.68 g, 98% de rendimiento), que se usó sin purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (dd, *J*=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (td, *J*=8.0, 0.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

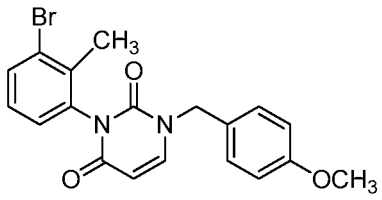
Intermediario 44C: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-metoxibencil)-5-(fenilselanil) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona


(I-44C)

Se calentó una mezcla de 3-((4-metoxibencil)amino)-

2-(fenilselanil)propanoato de metilo (3.68 g, 9.73 mmol), 1-bromo-3-isocianato-2-metilbenceno (2.27 g, 10.7 mmol) y K_2CO_3 (0.672 g, 4.86 mmol) en DMF (49 mL) a 65°C durante 5 h. La mezcla enfriada se dividió en agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-metoxibencil)-5-(fenilselanil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido marrón claro (5.43 g), sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 557, 559, 561 $(M+H)^+$.

Intermediario 44D: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-metoxibencil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

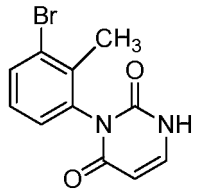


(I-44D)

Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-metoxibencil)-5-(fenilselanil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (5.43 g, 9.73 mmol) en THF (97 mL) se trató con 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (5.0 mL, 48.6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (220 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 25-70%), para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-metoxibencil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco

(2.10 g, 54% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 401, 403 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 2H), 5.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

Intermediario 44E: 3-(3-bromo-2-metilfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

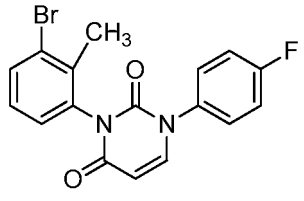


(I-44E)

Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-metoxibencil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0.87 g, 2.17 mmol) en TFA (5.5 mL) se trató con ácido trifluorometansulfonico (0.55 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió lentamente en hielo y se agitó mientras se calentó a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona como un sólido púrpura (0.62 g, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 281, 283 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=7.7, 5.9 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.72 (dd, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H).

Intermediario 44F: 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-

fluorofenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



(I-44F)

Una suspensión agitada de acetato de cobre(II) (0.543 g, 2.99 mmol), 3-(3-bromo-2-metilfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0.42 g, 1.49 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (0.418 g, 2.99 mmol) y tamices moleculares activados (750 mg) en DCM seco (25 mL) se trató con piridina (0.363 mL, 4.48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través de Celite, y los sólidos se lavaron con DCM y THF. Los filtrados combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-40%), para obtener 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-fluorofenil)pirimidin-2,4(16H,3H)-diona como un sólido vidrioso amarillo (0.36 g, 43% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 375, 377 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 4H), 5.95 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 3H).

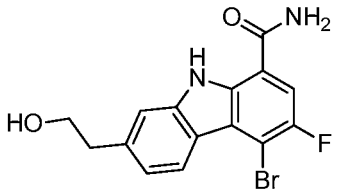
Intermediario 44:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(4-fluorofenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (250 mg, 0.666 mmol),

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (186 mg, 0.733 mmol), acetato de potasio (131 mg, 1.33 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (16 mg, 0.020 mmol) en dioxano (4.4 mL) se calentó a 110°C. Después de 3 h, se agregó más aducto $PdCl_2$(dppf) DCM, y la mezcla se calentó a 110°C durante 6 h más. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 25-100%), para obtener 1-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) pirimidin-2,4(1H,3H)-diona impura como un sólido vidrioso amarillo (217 mg), sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 423, $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 4H), 5.94 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

Intermediario 45

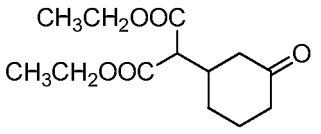
4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida



(I-45)

Intermediario 45A: 2-(3-oxociclohexil)malonato de

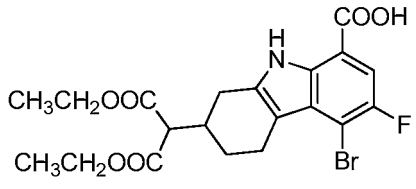
dietilo



(I-45A)

Una solución de ciclohex-2-enona (3.05 mL, 30 mmol) y malonato de dietilo (4.58 mL, 30.0 mmol) en THF (30 mL) se trató con 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4.52 mL, 30.0 mmol) y se calentó a 50°C durante 16 h. La mezcla enfriada se vertió en EtOAc y se lavó secuencialmente con HCI acuoso 1 M y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener 2-(3-oxociclohexil)malonato de dietilo como un aceite (8.0 g), sin purificación adicional. Espectro de masa *m/z* 257, $(M+H)^+$.

Intermediario 45B: ácido 5-bromo-2-(1,3-dietoxi-1,3-dioxopropan-2-il)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico

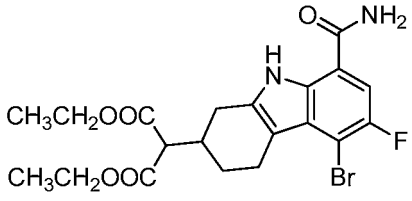


(I-45B)

Una solución de 2-(3-oxociclohexil)malonato de dietilo (15.26 g, 59.5 mmol) y clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [Intermediario 24B] (17.0 g, 59.5 mmol) en ácido acético (120 mL) se calentó a reflujo durante 2 h, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se recolectó mediante

filtración para obtener un sólido blanco. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%). El producto aceitoso resultante se cristalizó de una mezcla de EtOAc, éter y hexanos para obtener un sólido adicional, que se combinó con el primer sólido para obtener ácido 5-bromo-2-(1,3-dietoxi-1,3-dioxopropan-2-il)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico como un sólido blanco (10.5 g, 49% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 470, 472 $(M+H)^+$.

Intermediario 45C: 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)malonato de dietilo

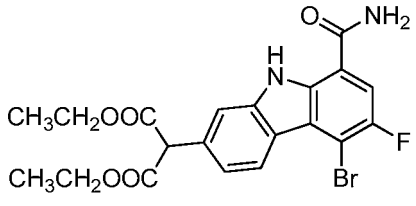


(I-45C)

Una mezcla de ácido 5-bromo-2-(1,3-dietoxi-1,3-dioxopropan-2-il)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (0.981 g, 2.09 mmol), EDC (0.600 g, 3.13 mmol) y HOBT (0.383 g, 2.50 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se trató con NH_4OH (1.74 mL, 12.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con Na_2CO_3 acuoso saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%) para obtener 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)malonato de dietilo como un sólido levemente amarillo (440 mg, 45% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 469, 471 $(M+H)^+$.

Intermediario 45D: 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-ilo)malonato de dietilo

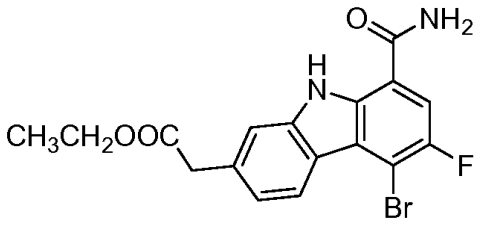


(I-45D)

Una solución de 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)malonato de dietilo (2.26 g, 4.82 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (2.30 g, 10.1 mmol) en THF (30 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con Na_2CO_3 acuoso saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron parcialmente. Un sólido blanco formado se recolectó mediante filtración. El filtrado se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice que se eluyó con EtOAc, y el efluente se concentró para obtener sólido adicional. Los dos sólidos se combinaron para obtener 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-ilo)malonato de dietilo como un sólido

blanco (1.86 g, 83% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 465, 467 $(M+H)^+$.

Intermediario 45E: 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-il)acetato de etilo



(I-45E)

Una mezcla de 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-ilo)malonato de dietilo (1.30 g, 2.80 mmol), cloruro de sodio (0.28 g, 7.01 mmol) y agua (0.25 mL, 14.01 mmol) en DMSO (6 mL) se calentó a 150°C durante 20 h. La mezcla enfriada se vertió en agua y se formó un precipitado. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó, luego se trituró con DCM. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó para obtener 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-il)acetato de etilo como un sólido gris (930 mg, 84% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 393, 395 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.00 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.19 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.21 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Intermediario 45:

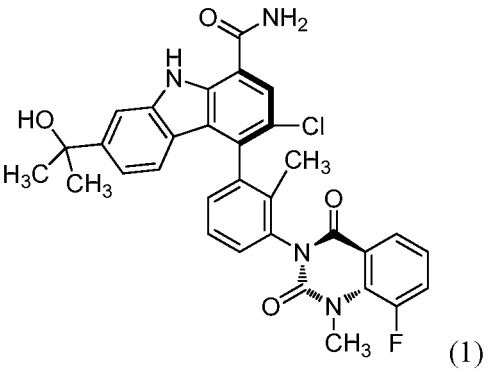
Una solución de 2-(5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-il)acetato de etilo (500 mg, 1.27 mmol) en THF (10 mL) se trató con borohidruro de litio (139 mg, 6.36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con NH_4Cl acuoso saturado y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 30-100%), para obtener 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blanco (310 mg, 69% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 351, 353 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.98 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.15 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 4.68 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.90 (t, *J*=7.0 Hz, 2H).

Ejemplos 1 y 2

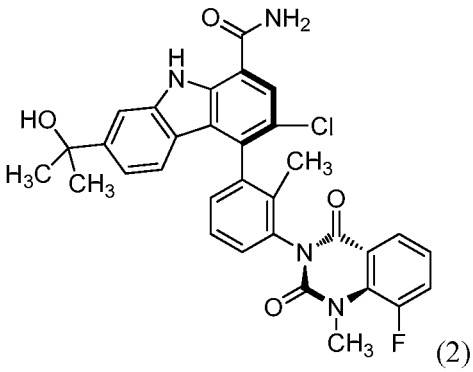
3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (1) y

3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-

dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (2)



(1)



(2)

Preparación 1A: 3-cloro-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (100 mg, 0.262 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 2] (161 mg, 0.393 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (15 mg, 0.013 mmol) y K_3PO_4 acuoso 2 M (0.26 mL, 0.524 mmol) en THF (2 mL), en un vial de reacción de presión se calentó a 90°C durante 2.5 h. La mezcla enfriada se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con DCM-MeOH-NH_4OH (gradiente de 90:9:1-97:2.7:0.3). El producto impuro resultante se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se

eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-100%), para obtener 3-cloro-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (110 mg, 68% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 567 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48 (ddt, *J*=13.9, 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=12.4, 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.97 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 3H), 1.87 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

Ejemplos 1 y 2:

Una muestra de la mezcla de cuatro atropisómeros de 3-cloro-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (90 mg) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5µm); fase móvil: CO_2-IPA (55:45) a 120 mL/min; preparación de la muestra: 10 mg/mL; inyección: 1 mL. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 1] como un sólido blanco. Se determinó que la pureza isomérica era de 97.7%. Espectro de masa *m/z*

567 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.49 (ddd, *J*=13.9, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J*=7.9 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

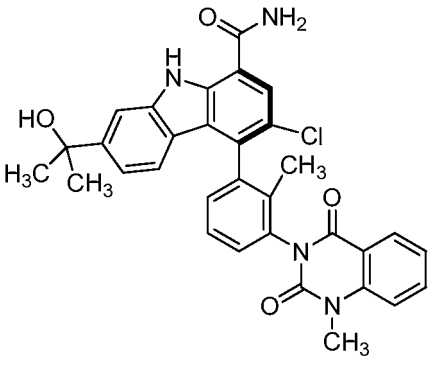
El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 2] como un sólido blanco. Se determinó que la pureza isomérica era de 99.5%. Espectro de masa *m/z* 567 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48 (ddd, *J*=13.9, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=11.1, 7.8 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=7.9 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.66 (s, 6H).

La configuración absoluta del Ejemplo 2 se confirmó mediante el análisis de rayos X de cristal único preparado mediante la disolución del compuesto en metanol en exceso y la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente para obtener un solvato de metanol (forma cristalina M-1). Dimensiones de la celda unitaria: a = 9.75 Å, b = 14.21 Å, c = 21.26 Å, α = 90.0°, β = 90.0° γ = 90.0°; Grupo espacial: $P2_12_12_1$; Moléculas del Ejemplo 2/unidad asimétrica: 1; Volumen/Cantidad de moléculas en la celda unitaria = 736 $Å^3$;

Densidad (calculada) = 1.391 g/cm^3. Las coordenadas atómicas fraccionales a 203 K se proporcionan en la Tabla 2, y la estructura se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 3

3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómeros simples)



(3)

Preparación 3A: 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (100 mg, 0.262 mmol), 1-metil-3-(RS)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 4] (154 mg, 0.393 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (0.26 mL, 0.524 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (15 mg, 0.013 mmol) en THF (2 mL) en un vial de reacción de presión se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla enfriada se

concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con DCM:MeOH:NH_4OH (gradiente de 90:9:1-97:2.7:0.3). El producto impuro resultante se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-100%), para obtener 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (105 mg, 68% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 549 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.33 (ddd, *J*=11.8, 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.69 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.41 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.24 (ddd, *J*=13.9, 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.67-3.76 (m, 3H), 1.88 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

Ejemplo 3:

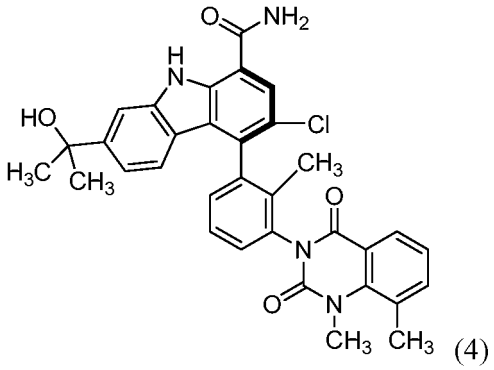
Una muestra de la mezcla de cuatro atropisómeros de 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak IB (2 x 25 cm, 5µm); fase móvil: CO_2-MeOH (65:35) a 55 mL/min. El tercer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-

(R)-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blanco. Se determinó que la pureza quiral era de 97.7%. Espectro de masa *m/z* 549 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.45 (s, 1H), 8.32 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.69 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.26 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)

Ejemplo 4

3-cloro-4-(R)-(3-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómero simple)



(4)

Preparación 4A: 3-cloro-4-(3-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (100 mg,

0.262 mmol), 1,8-dimetil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 9] (138 mg, 0.341 mmol), Cs_2CO_3 (171 mg, 0.524 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf) DCM (10.7 mg, 0.013 mmol) en THF (2 mL) y agua (500 µl) se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla enfriada se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 30-100%), para obtener 3-cloro-4-(RS)-(3-(RS)-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido amarillo claro (97 mg, 57% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 563 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.45 (s, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.98 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.80 (d, *J*=9.9 Hz, 3H), 2.70 (d, *J*=5.7 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.64-1.66 (m, 6H).

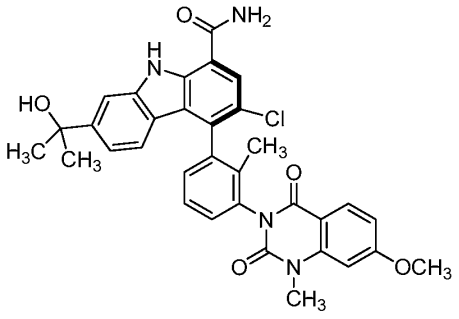
Ejemplo 4:

Una muestra de la mezcla de cuatro atropisómeros de 3-cloro-4-(3-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (90 mg) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-

IPA (55:45) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 18 mg/mL en MeOH; inyección: 2.5 mL. El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blanco (17 mg). Se determinó que la pureza quiral era de más del 99%. Espectro de masa *m/z* 563 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.45 (s, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.42 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

Ejemplos 5 y 6

3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(R)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida y 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(S)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómeros simples)



(5, 6)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (200 mg, 0.524 mmol), 7-metoxi-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 14] (221 mg, 0.524 mmol), Cs_2CO_3 (512 mg, 1.57 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (21.4 mg, 0.026 mmol) en THF (3 mL) y agua (0.50 mL) se calentó a 60°C durante la noche, luego a 90°C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-100%), para obtener 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) (164 mg, 92% de rendimiento). Este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (60:40) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 20.3 mg/mL en MeOH; inyección: 0.75 mL.

El tercer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 5] (14 mg). Se determinó que la pureza quiral era de más del 99%. Espectro de masa *m/z* 579 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz,

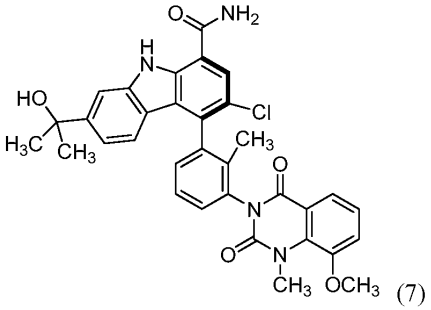
cloroformo-d) δ 10.43 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).

El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo el otro atropisómero simple 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 6] (28 mg). Se determinó que la pureza quiral era de más del 99%. Espectro de masa *m/z* 579 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.41 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

Ejemplo 7

3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómero simple)



(7)

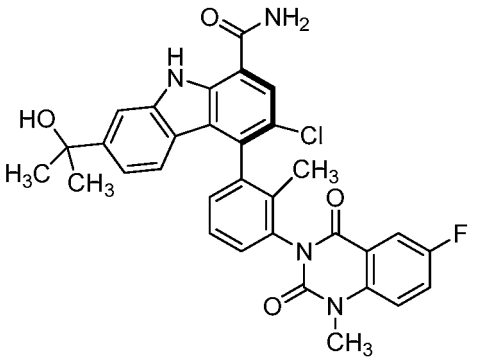
Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (200 mg, 0.524 mmol), 8-metoxi-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 12] (221 mg, 0.524 mmol), Cs_2CO_3 (512 mg, 1.57 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (21.4 mg, 0.026 mmol) en THF (3 mL) y agua (0.50 mL) en un vial de reacción de presión se calentó a 60°C durante la noche, luego a 90°C durante 4 horas. La mezcla enfriada se diluyó con DCM y MeOH, y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-55%), para obtener a mezcla de cuatro atropisómeros de 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(8-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (136 mg, 41% de rendimiento). Este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: CHIRALPAK®AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (55:45) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 17 mg/mL en MeOH; inyección: 1.0 mL. El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (26 mg, 20% de rendimiento). Se determinó que la pureza quiral era de más del 99%. Espectro

de masa *m/z* 579 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.42 (s, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

Ejemplo 8

3-cloro-4-(R)-(3-(6-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómero simple)



(8)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (200 mg, 0.524 mmol), 6-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 13] (215 mg, 0.524 mmol), Cs_2CO_3 (512 mg, 1.57 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (21.4 mg, 0.026 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se calentó a 60°C durante la noche, luego a 90°C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró, y el

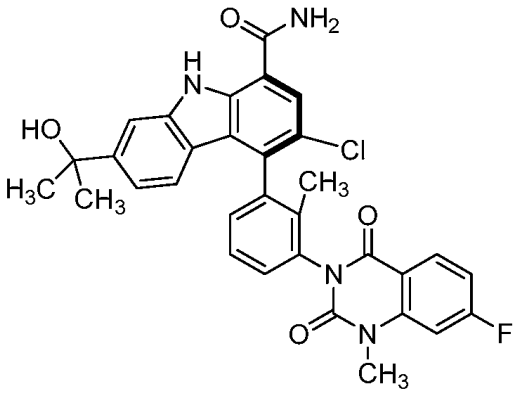
resto se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-100%), para obtener una mezcla de cuatro atropisómeros de 3-cloro-4-(3-(6-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (129 mg, 39% de rendimiento). Este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH-MeCN (65:17.5:17.5) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 15.4 mg/mL en MeOH; inyección: 0.5 mL. El tercer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(6-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (33 mg). Se determinó que la pureza isomérica era de más de 98%. Espectro de masa *m/z* 567 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.44 (br. s., 1H), 8.29 (dd, *J*=8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.36 (dd, *J*=15.2, 7.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

Ejemplo 9

3-cloro-4-(R)-(3-(7-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-

dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómero simple)



(9)

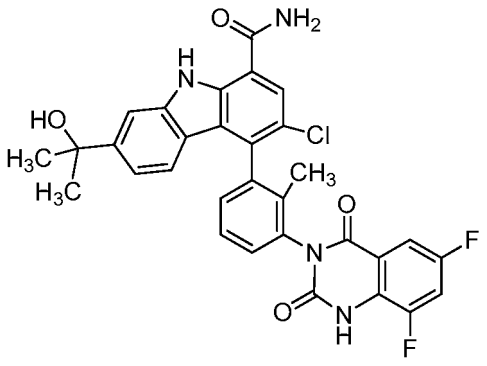
Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (200 mg, 0.524 mmol), 7-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 15] (215 mg, 0.524 mmol), Cs_2CO_3 (512 mg, 1.57 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (21.4 mg, 0.026 mmol) en THF (3 mL) y agua (0.50 mL) se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (220 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-40%), para obtener una mezcla de cuatro atropisómeros de 3-cloro-4-(3-(7-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (164 mg, 53% de rendimiento). El material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico

como se detalla a continuación: columna: Lux Cel2 (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH-MeCN (62:19:19) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 30 mg/mL en MeOH; inyección: 0.5 mL. El material aislado del tercer pico que se eluyó de la columna se separó nuevamente mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: CHIRALPAK® AS (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH-MeCN (68:16:16) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 11.4 mg/mL en MeOH; inyección: 3.5 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(7-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blanco (25 mg, 15% de rendimiento). Se determinó que la pureza isomérica era de más de 98%. Espectro de masa *m/z* 567 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.38 (ddd, *J*=14.1, 7.8, 1.0 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 3.67 (s, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

Ejemplo 10

3-cloro-4-(RS)-(3-(RS)-(6,8-difluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(mezcla de cuatro atropisómeros)



(10)

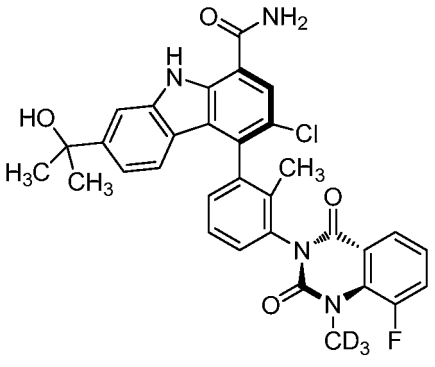
Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (10 mg, 0.026 mmol), 6,8-difluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 16] (14.1 mg, 0.034 mmol), cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio(II) (12.8 mg, 0.020 mmol) y THF (2 mL) en un vial de reacción se trató con K_3PO_4 acuoso 2 M (0.039 mL, 0.079 mmol). El vial se selló y se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las fases de la mezcla se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 80-100%). El material aislado se trituró con MeOH para obtener un sólido luego de la filtración. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna de sílice (40 g), que se eluyó con

DCM-MeOH-NH_4OH (gradiente de 90:9:1-97:2.7:0.3) para obtener un sólido adicional. Los dos sólidos se combinaron para obtener 3-cloro-4-(3-(6,8-difluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido amarillo pálido (164 mg, 71% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 571 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.65 (dd, *J*=7.2, 3.2 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 1H), 6.90 (dd, *J*=8.4, 3.0 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 6H).

Ejemplo 11

3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómero simple)



(11)

Se trató una solución de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (3.08 g, 8.07 mmol) y 8-fluoro-1-metil(d3)-3-(S)-(2-metil-

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 21] (4.00 g, 9.68 mmol) en THF (33 mL) con K_3PO_4 acuoso 2 M (8.25 mL, 16.5 mmol). La mezcla se burbujeó con argón durante aproximadamente 4 min mientras se agitó en un baño ultrasónico, luego se trató con cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio(II) (447 mg, 0.686 mmol). El recipiente de la reacción se selló y se sometió a seis ciclos de evacuación-llenado con argón. La mezcla se agitó a 50°C durante 16.5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 40-100%), para obtener 3-cloro-4-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos diastereómeros) como un sólido amarillo-tostado claro (3.877 g, 78% de rendimiento).

El material preparado mediante este método (5.01 g) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AS-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 160 mL/min, 40°C; preparación de la muestra: 22.75

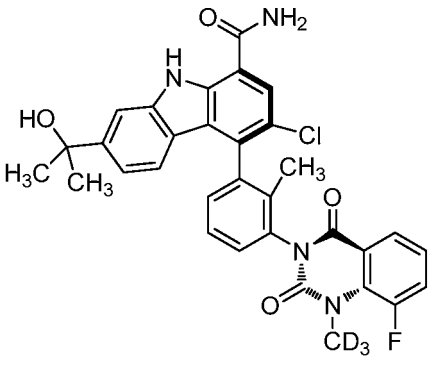
mg/mL en 2:1 MeOH-diclorometano; inyección: 1.4 mL. Las fracciones agrupadas que contenían el primer pico que se eluyó de la columna se concentraron, y el resto se sometió a ultrasonido en una pequeña cantidad de metanol. El precipitado se recolectó mediante filtración, se enjuagó con metanol y se secó para obtener 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blanco (2.029 g). Espectro de masa *m/z* 570 $(M+H-H_2O)^+$, 610 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.12-8.03 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.17 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.61 (d, *J*=1.3 Hz, 6H). [α]D: +85.1o (c 2.38, CHCl3). Temperatura de inicio del punto de fusión DSC = 255.6°C (velocidad de calentamiento = 10°C/min.).

La configuración absoluta del Ejemplo 11 se confirmó mediante el análisis de rayos X de cristal único preparado mediante la disolución del compuesto en 1:1:1 metanol/acetonitrilo/acetona y la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente para obtener un solvato de metanol (forma cristalina M-1). Dimensiones de la celda unitaria: a = 9.78 Å, b = 14.26 Å, c = 21.38 Å, α = 90.0°, β = 90.0° γ = 90.0°; Grupo espacial: $P2_12_12_1$; Moléculas del Ejemplo 11/unidad asimétrica: 1; Volumen/Cantidad de

moléculas en la celda unitaria = 746 $Å^3$; Densidad (calculada) = 1.381 g/cm^3. Las coordenadas atómicas fraccionales a temperatura ambiente se proporcionan en la Tabla 5, y la estructura se muestra en la Figura 4. La configuración absoluta se confirmó también mediante el análisis de rayos X de cristal único preparado mediante la disolución del Ejemplo 11 en acetona acuosa en exceso y la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente para obtener un monohidrato (forma cristalina H-1). Dimensiones de la celda unitaria: a = 9.41 Å, b = 14.51 Å, c = 21.12 Å, α = 90.0°, β = 90.0° γ = 90.0°; Grupo espacial: $P2_12_12_1$; Moléculas del Ejemplo 11/unidad asimétrica: 1; Volumen/Cantidad de moléculas en la celda unitaria = 721 $Å^3$; Densidad (calculada) = 1.396 g/cm^3. Las coordenadas atómicas fraccionales a temperatura ambiente se proporcionan en la Tabla 3.

Ejemplo 12

3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple)



(12)

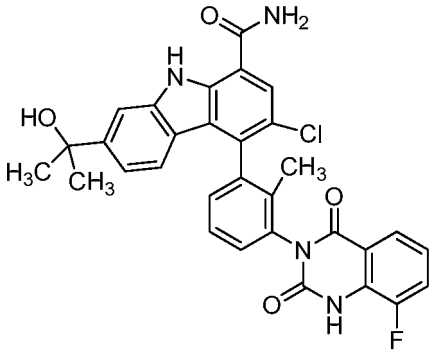
Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (76 mg, 0.20

mmol), 8-fluoro-1-metil(d3)-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 22] (75 mg, 0.18 mmol) y Cs_2CO_3 (118 mg, 0.363 mmol) en THF (1.6 mL) y agua (0.40 mL) en un vial se hizo burbujear con argón durante 1 min y se sometió a ultrasonido. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (7.4 mg, 0.009 mmol), y el vial se selló y calentó a 45°C durante 19 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El resto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 60%-100%). El producto impuro resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (Luna Axia 5µ C_{18} 30 x 100 mm), que se eluyó con MeCN-agua con 0.1% de TFA (gradiente de 10-100%, 30 mL/min). Las fracciones correspondientes se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron en una suspensión acuosa. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener una mezcla de dos atropisómeros de 3-cloro-4-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blanco (60.9 mg, 57% de rendimiento). Este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a

continuación: columna: Chiralpak AD-H (5 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (60:40) a 250 mL/min, 35°C; preparación de la muestra: 7.5 mg/mL en MeOH; inyección: 2.5 mL. El resto obtenido mediante la concentración del segundo pico que se eluyó de la columna se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 40%-100%), para obtener 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blanco (19.7 mg, 68% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 570 $(M+H-H_2O)^+$, 610 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.11-8.04 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.14 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=0.9 Hz, 6H).

Ejemplo 13

3-cloro-4-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)



(13)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (0.360 g,

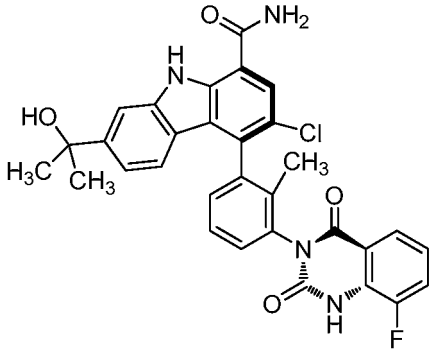
0.943 mmol), 8-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 17] (0.392 g, 0.990 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf) DCM (0.039 g, 0.047 mmol) y Cs_2CO_3 (0.615 g, 1.89 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2.5 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%, luego 70% con 1% MeOH), para obtener 3-cloro-4-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (0.361 g, 67% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 354 $(M+H-H_2O)^+$, 394 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.09 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.48 (dd, *J*=7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.18 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.92 (dd, *J*=8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.94-1.71 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 6H).

Ejemplo 14

3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-

2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómero simple)



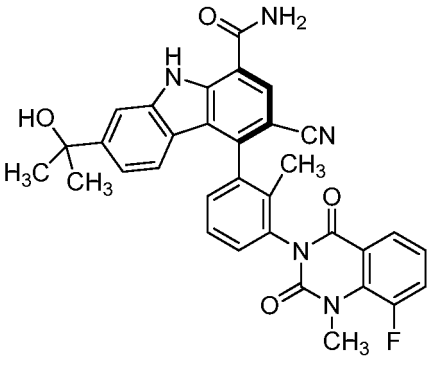
(14)

Se separó una muestra de la mezcla de cuatro atropisómeros de 3-cloro-4-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 13] (250 mg) mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (5 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (60:40) a 220 mL/min, 35°C, 100 bar; preparación de la muestra: 21 mg/mL en MeOH; inyección: 3.0 mL. El tercer pico que se eluyó de la columna produjo 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple) como un sólido blanco (24 mg). Se determinó que la pureza quiral era de más del 95%. Espectro de masa *m/z* 553 $(M+H-H_2O)^+$, 593$(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.00-1.76 (m, 3H), 1.69-1.52 (m, 6H).

Ejemplos 15 y 16

3-ciano-4-(S)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómeros simples)



(15, 16)

Preparación 15A: 3-ciano-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)

Una mezcla de 4-bromo-3-ciano-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 23] (0.400 g, 1.08 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 2] (0.573 g, 1.40 mmol), Cs_2CO_3 (0.700 g, 2.15 mmol) y dioxano (5 mL) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.053 g, 0.064 mmol) y se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se calentó a 88°C durante 2 días. La mezcla enfriada

se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 75%, 85% y 100%). El producto impuro resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 3-ciano-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (0.200 g, 32% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 576, $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, *J*=6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 6.85 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J*=8.1, 2.6 Hz, 3H), 1.73 (s, 3H) y 1.48-1.43 (m, 6H).

Ejemplos 15 y 16:

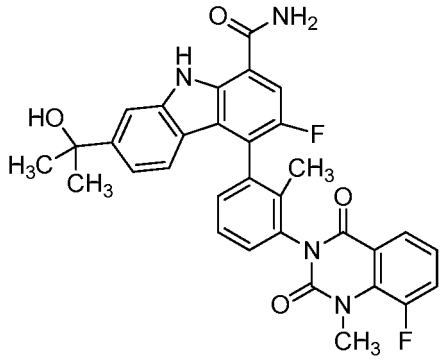
Una muestra de 3-ciano-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (65:35) a 150 mL/min, 45°C. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-ciano-4-(S)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-

hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 15]. Se determinó que la pureza quiral era de más del 94%. El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo el otro atropisómero simple de 3-ciano-4-(S)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 16]. Se determinó que la pureza quiral era de 99%. El espectro de masa de cada atropisómero simple fue el mismo que el de la mezcla de cuatro atropisómeros.

Ejemplo 17

3-fluoro-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(mezcla de cuatro atropisómeros)



(17)

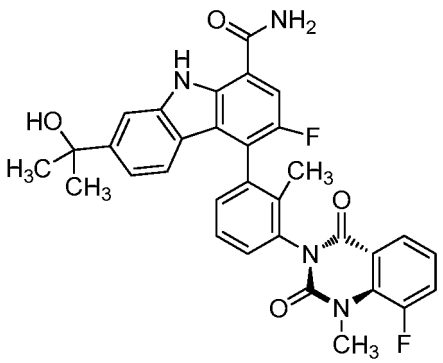
Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.080 g, 0.219 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 2] (0.094 g, 0.230 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (9.0 mg, 11.0 µmol) y Cs_2CO_3 (0.143 g, 0.438 mmol) en dioxano (8.0

mL) y agua (2.0 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con 40 mL de EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, con la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50%-100%), para obtener 3-fluoro-4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blancuzco (0.018 g, 15% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 551 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 7.66 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.29 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.22-7.11 (m, 1H), 7.09-6.97 (m, 1H), 6.90 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.81-3.63 (m, 3H), 2.06 (br. s., 3H) y 1.77-1.58 (m, 6H).

Ejemplo 18

3-fluoro-4-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(mezcla de dos atropisómeros)



(18)

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.100 g, 0.274 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 10] (0.146 g, 0.356 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (0.41 mL, 0.821 mmol) y THF (2.0 mL) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio(II) (8.9 mg, 0.014 mmol) y se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 62%, 75% y 85%), para obtener 3-fluoro-4-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido blancuzco (0.084 g, 53% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 551 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (ddt, *J*=14.4, 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.40 (dd, *J*=7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (tt, *J*=7.9, 4.0 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J*=11.5, 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J*=2.2 Hz,

1H), 3.74 (dd, *J*=8.2, 1.0 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H) y 1.49-1.42 (m, 6H).

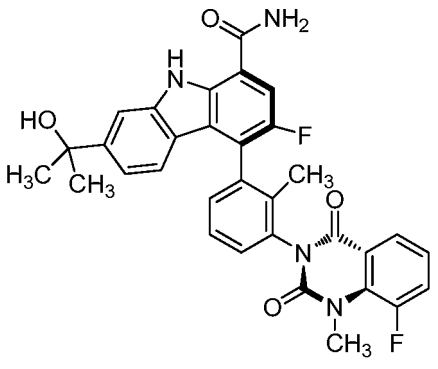
Síntesis alternativa de 3-fluoro-4-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros)

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.050 g, 0.137 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 10] (0.073 g, 0.178 mmol), Cs_2CO_3 (0.089 g, 0.274 mmol) y dioxano (0.8 mL) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (6.7 mg, 8.21 µmol), se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno y se calentó a 52°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 62% y 75%), para obtener 3-fluoro-4-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido blanco (0.034 g, 42% de rendimiento).

Ejemplo 19

3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómero simple)



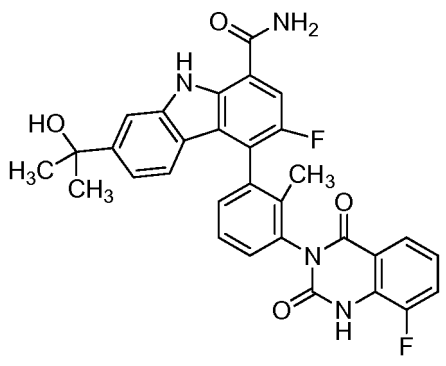
(19)

Una muestra de 3-fluoro-4-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) [Ejemplo 18] se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AS-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 120 mL/min, 40°C, 100 bar; preparación de la muestra: 3.6 mg/mL en MeOH; inyección: 2.0 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida. Se determinó que la pureza quiral era de más del 99.4%. Espectro de masa *m/z* 551 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.00-7.92

(m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (ddd, *J*=14.4, 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (td, *J*=8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.74 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 3.17 (d, *J*=5.3 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H) y 1.46 (d, *J*=4.2 Hz, 6H).

Ejemplo 20

3-fluoro-4-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)



(20)

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.104 g, 0.285 mmol), 8-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 17] (0.147 g, 0.370 mmol), Cs_2CO_3 (0.186 g, 0.570 mmol) y dioxano (1.6 mL) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (14 mg, 0.017 mmol) y se sometió a dos ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La

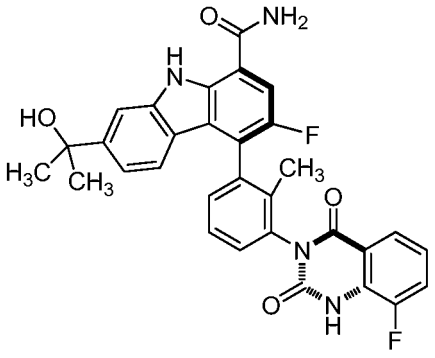
mezcla se calentó a 88°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones correspondientes se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron en un resto acuoso que se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 65% y 75%), para obtener 3-fluoro-4-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (0.029 g, 18% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 537 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (br. s., 1H), 11.39 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.95 (dd, *J*=10.7, 2.1 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.64 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 1.81-1.75 (m, 3H) y 1.48-1.41 (m, 6H).

Ejemplos 21 y 22

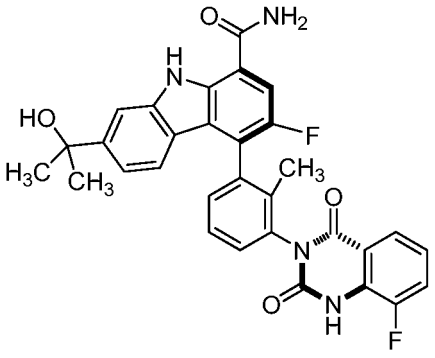
3-fluoro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-

2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida y 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómeros simples)



(21)



(22)

Se separó una muestra de 3-fluoro-4-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) [Ejemplo 20] mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (75:25) a 180 mL/min, 40°C, 100 bar. El tercer pico que se eluyó de la columna produjo 3-fluoro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 21]. Se determinó que la pureza quiral era de 98%. Espectro de masa *m/z* 537 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s., 1H), 11.38 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H),

7.39 (dd, *J*=6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.77 (s, 3H) y 1.44 (d, *J*=5.3 Hz, 6H).

El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 22]. Se determinó que la pureza quiral era de 95%. Espectro de masa *m/z* 537 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (br. s., 1H), 11.39 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.59 (br. s., 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.05 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 1.77 (s, 3H) y 1.46 (d, *J*=4.7 Hz, 6H).

Procedimiento alternativo para la preparación de 3-fluoro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 21]

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.118 g, 0.323 mmol), 8-fluoro-3-(R)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 18] (0.166 g, 0.420 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (0.485 mL, 0.969 mmol) y THF (2.0 mL) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con

cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio(II) (11 mg, 0.016 mmol) y se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 62%, 75% y 85%), para obtener 3-fluoro-4-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido blancuzco (0.117 g, 65% de rendimiento). Una muestra de este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 180 mL/min, 45°C; preparación de la muestra: 30 mg/mL; inyección: 1.0 mL. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo 3-fluoro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida. Se determinó que la pureza quiral era de más del 99.9%. Espectro de masa *m/z* 537 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s., 1H), 11.38 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, *J*=6.7, 1.9

Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.77 (s, 3H) y 1.44 (d, *J*=5.3 Hz, 6H).

Procedimiento alternativo para la preparación de 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 22]

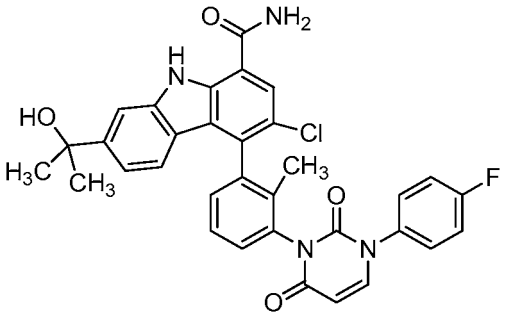
Con el mismo procedimiento que se usó para la preparación alternativa del Ejemplo 21, 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.118 g, 0.323 mmol) y 8-fluoro-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 19] (0.166 g, 0.420 mmol) se convirtieron en 3-fluoro-4-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido blancuzco (0.119 g, 66% de rendimiento). Una muestra de este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AS-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (75:25) a 180 mL/min, 45°C; preparación de la muestra: 10 mg/mL; inyección: 1.0 mL. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida. Se determinó

que la pureza quiral era de más del 99.9%.

Ejemplo 23

3-cloro-4-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(mezcla de cuatro atropisómeros)



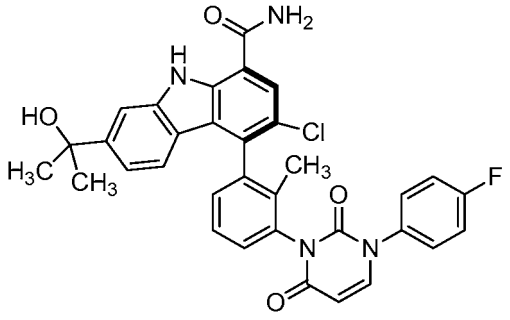
(23)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (135 mg, 0.354 mmol), 1-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 44] (164 mg, 0.389 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0.018 mmol) en tolueno (5.3 mL) y etanol (1.8 mL) se hizo burbujear con argón durante varios min. La mezcla se trató con Na_2CO_3 acuoso 2 M (354 µl, 0.707 mmol), se volvió a burbujear con argón y se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 25-100%), para obtener 3-cloro-4-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido

blanco (103 mg, 49% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 579 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.13 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=7.9, 6.4 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.36 (dt, *J*=11.9, 8.7 Hz, 2H), 7.25 (ddd, *J*=7.3, 4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.03-6.83 (m, 1H), 6.73-6.47 (m, 1H), 5.97 (dd, *J*=7.9, 3.5 Hz, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 1.75 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 1.47-1.33 (m, 6H).

Ejemplo 24

3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple)



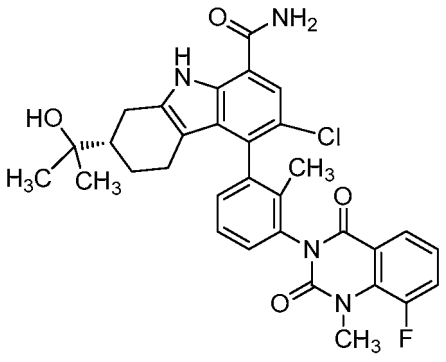
(24)

Una muestra de 3-cloro-4-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) [Ejemplo 23] (103 mg) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (60:40) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 6.1 mg/mL en 1:1 MeCN-MeOH; inyección: 1.0 mL. El cuarto pico que se eluyó

de la columna se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 60-80%), para obtener un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido blancuzco (16 mg, 13% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 579 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.58 (d, *J*=3.1 Hz, 6H).

Ejemplo 25

6-cloro-5-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)

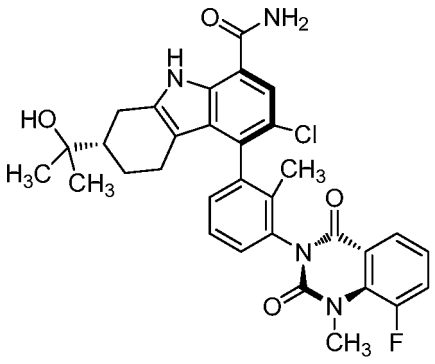


(25)

Una mezcla de (S)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 31] (100 mg, 0.259 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 2] (112 mg, 0.272 mmol), Cs_2CO_3 (169 mg, 0.519 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (16.9 mg, 0.021 mmol) en THF (4.3 mL) y agua (1.1 mL) se calentó a 50°C durante 17.5 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-80%). El producto impuro se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener 6-cloro-5-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) (76 mg, 50% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 589 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.94 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 3H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.40 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 1.94-1.70 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 7H).

Ejemplo 26

6-cloro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (atropisómero simple)



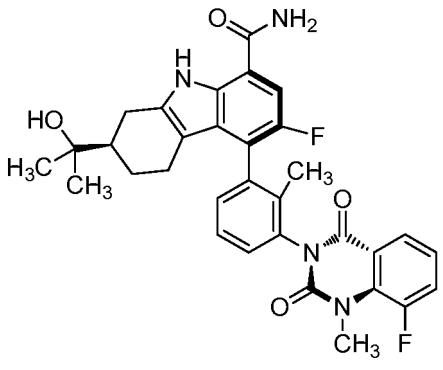
(26)

Una muestra de 6-cloro-5-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) [Ejemplo 25] (76 mg) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak OD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 180 mL/min, 35°C, 100 bar; preparación de la muestra: 8.35 mg/mL en MeOH-DCM (4:1); inyección: 3.0 mL. El primer pico que se eluyó de la columna se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-80%), para obtener 6-cloro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida como un sólido blanco (33.6 mg, 47% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 589 $(M+H)^+$. RMN

^{1}H (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (ddd, *J*=14.3, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.85 (d, *J*=7.9 Hz, 3H), 2.90 (dd, *J*=16.5, 5.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J*=16.4, 12.0 Hz, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 1.22 (d, *J*=2.2 Hz, 6H).

Ejemplo 27

6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (atropisómero simple)



(27)

Preparación 27A: 6-fluoro-5-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de 2 atropisómeros)

Una mezcla de (R)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (enantiómero simple) [Intermediario 25] (5.00 g, 13.5 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 10] (6.94 g, 16.9 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (20.3 mL, 40.6 mmol) y THF (60 mL) se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino) ferrocenopaladio(II) (441 mg, 677 µmol) y se sometió a dos ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 62%, 75% y 85%), para obtener 6-fluoro-5-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido blancuzco (6.77 g, 87% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 573 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79-10.74 (m, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.40-7.26 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 1H) y 1.12-1.06 (m, 6H).

Ejemplo 27:

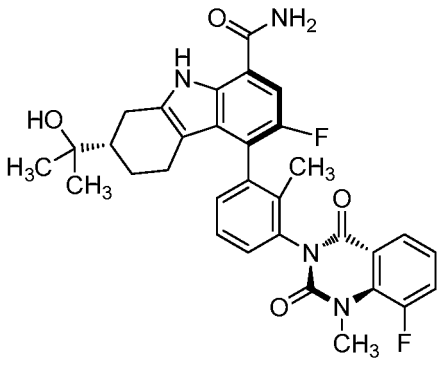
Una muestra de 6-fluoro-5-(3-(S)-(8-fluoro-1-

metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AS-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 120 mL/min, 35°C, 100 bar; preparación de la muestra: 9 mg/mL en MeOH; inyección: 1.7 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida. Se determinó que la pureza quiral era de más del 99.5%. Espectro de masa *m/z* 573 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.96 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J*=14.3, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.72 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 2.89 (dd, *J*=16.9, 4.4 Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.57 (td, *J*=11.7, 3.6 Hz, 1H) y 1.15-1.11 (m, 1H).

Ejemplo 28

6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-

carboxamida (atropisómero simple)



(28)

Con el mismo procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 27, (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (enantiómero simple) [Intermediario 26] (0.045 g, 0.122 mmol) y 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 10] (0.065 g, 0.158 mmol) se convirtieron en 6-fluoro-5-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido amarillo (0.035 g, 49% de rendimiento). La separación de una muestra de este material mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico con las condiciones usadas para separar el Ejemplo 27, produjo (como el primer pico que se eluyó de la columna) 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-

carboxamida. Se determinó que la pureza quiral era de más del 99.5%. Las configuraciones relativas y absolutas se determinaron mediante cristalografía de rayos X. Espectro de masa *m/z* 573 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.94 (dd, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, *J*=7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.75-3.70 (m, 3H), 2.90 (dd, *J*=16.8, 4.6 Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.57 (td, *J*=11.7, 4.2 Hz, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H) y 1.10 (d, *J*=1.9 Hz, 6H). [α]D: +63.8o (c 2.1, CHCl3). Temperatura de inicio del punto de fusión DSC = 202.9°C (velocidad de calentamiento = 10°C/min.).

La configuración absoluta del Ejemplo 28 se confirmó mediante el análisis de rayos X de cristal único preparado mediante la disolución del compuesto en metanol en exceso y la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente para obtener un solvato de di-metanol (forma cristalina M2-1). Dimensiones de la celda unitaria: a = 9.24 Å, b = 7.97 Å, c = 22.12 Å, α = 90.0°, β = 94.1° γ = 90.0°; Grupo espacial: $P2_1$; Moléculas del Ejemplo 28/unidad asimétrica: 1; Volumen/Cantidad de moléculas en la celda unitaria = 813 $Å^3$; Densidad (calculada) = 1.301 g/cm^3. Las coordenadas atómicas fraccionales a 173 K se proporcionan en la Tabla 6, y la estructura se muestra en la Figura 5.

Síntesis alternativa del Ejemplo 28:

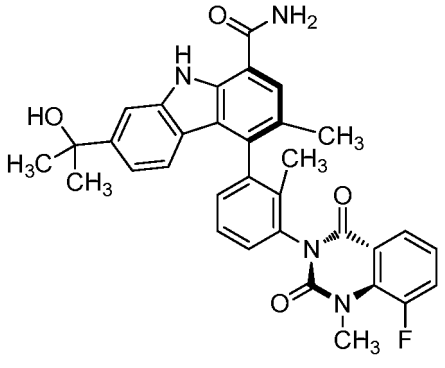
Una mezcla de (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermediario 11] (5.00 g, 13.54 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 10] (6.67 g, 16.25 mmol), fosfato de tripotasio (2 M en agua) (20.31 mL, 40.6 mmol) y tetrahidrofurano (25 mL) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (0.441 g, 0.677 mmol), y la mezcla se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 62%, 75% y 85%), para obtener 6-fluoro-5-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3-(S)-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida como un sólido blanco (6.58 g, 85% de rendimiento).

El material preparado con este método (40.03 g, 69.9 mmol) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico para obtener (2S, 5R)-6-fluoro-5-(3-(8-fluoro-1-

metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida. Se alcanzó la purificación adicional mediante la suspensión de este material en metanol, se sometió a ultrasonido durante 5 min, se recolectó el sólido mediante filtración, este se enjuagó con metanol y se secó a temperatura ambiente a presión reducida para obtener un sólido blanco (22.0 g, 90% de rendimiento).

Ejemplo 29

4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple)



(29)

Una mezcla de 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 28] (0.091 g, 0.252 mmol), 8-fluoro-1-metil-3-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 10] (0.134 g, 0.327 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (0.378 mL, 0.756 mmol) y THF (2.0 mL) se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno.

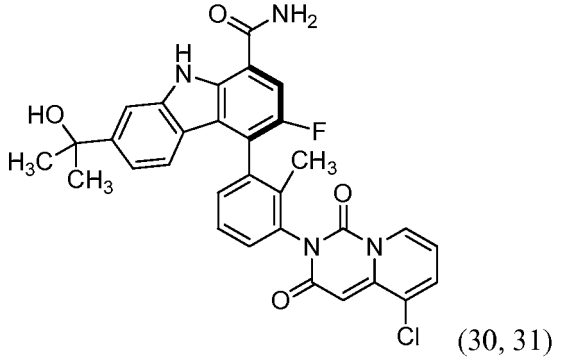
La mezcla se trató con cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio(II) (8.2 mg, 0.013 mmol) y se sometió a dos ciclos adicionales de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 62%, 75% y 85%) para obtener 4-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido amarillo claro (0.087 g, 59% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 547 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.97 (ddd, *J*=7.9, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23 (dd, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J*=12.0, 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.68 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J*=8.2, 3.5 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) y 1.48-1.41 (m, 6H).

Una muestra de este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (65:35) a 150 mL/min, 40°C; preparación de la muestra: 15 mg/mL en MeOH; inyección: 1.5 mL. El segundo pico que se eluyó de la

columna produjo 4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida. Se determinó que la pureza quiral era de más del 99%. Espectro de masa *m/z* 547 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.97 (dd, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J*=14.3, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, *J*=7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.33 (td, *J*=8.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.20-2.14 (m, 3H), 1.66 (s, 3H) y 1.45 (d, *J*=3.6 Hz, 6H).

Ejemplos 30 y 31

4-(R)-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómeros simples)



(30, 31)

Preparación 30A: 4-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.098 g,

0.268 mmol), 5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 33] (0.144 g, 0.349 mmol), Cs_2CO_3 (0.175 g, 0.537 mmol) y dioxano (1.6 mL) se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.013 g, 0.016 mmol) y se sometió a dos ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se calentó a 52°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones correspondientes se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron. El resto se dividió en EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 65% y 75%) para obtener 4-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido amarillo (0.013 g, 8% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 571, 573 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.95 (dd, *J*=10.5, 1.7 Hz, 1H), 7.84

(s, 1H), 7.60 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=8.6 Hz, 0.6H), 6.84 (d, *J*=8.6 Hz, 0.4H), 6.57 (td, *J*=7.3, 3.5 Hz, 1H), 6.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.78 (d, *J*=1.9 Hz, 3H) y 1.45 (d, *J*=3.9 Hz, 6H).

Ejemplos 30 y 31:

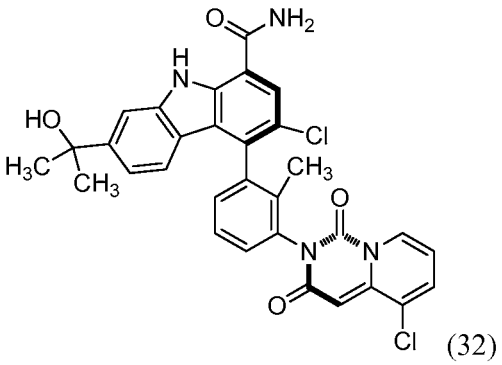
Una muestra de 4-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (55:45) a 120 mL/min, 45°C, 100 bar; preparación de la muestra: 5.6 mg/mL en MeOH; inyección: 1.7 mL. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 4-(R)-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 30]. Se determinó que la pureza quiral era de más del 97.5%. Espectro de masa *m/z* 571 $(M+H)^+$. El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo el otro atropisómero simple de 4-(R)-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 31]. Se determinó que la pureza quiral era de más del 99.5%. Espectro de masa *m/z* 553 $(M+H-H_2O)^+$.

Ejemplos 32 y 33

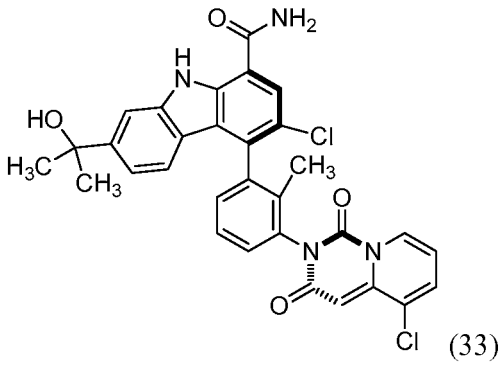
3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (32) y

3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (33)

(atropisómeros simples)



(32)



(33)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (1.11 g, 2.91 mmol), 5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 33] (1.00 g, 2.42 mmol) y Cs_2CO_3 (1.58 g, 4.85 mmol) en THF (8 mL) y agua (2 mL) se hizo burbujear con argón durante tres min. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.099 g, 0.121 mmol) y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y

salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM que contiene una pequeña cantidad de MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron hasta formar un precipitado color tostado que se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), que se eluyó con EtOAc-DCM (secuencialmente 70%, 80%, y 100%), para obtener 3-cloro-4-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c] pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido amarillo (993 mg, 69% de rendimiento). El material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (50:50) a 150 mL/min, 45°C, 100 bar; preparación de la muestra: 5.6 mg/mL en MeOH-DCM (1:1); inyección: 3 mL. El segundo pico que se eluyó de la columna produjo 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 32]. Espectro de masa *m/z* 587 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=8.6 Hz,

1H), 6.55 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.46-1.42 (m, 6H).

El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 33]. Espectro de masa *m/z* 569 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.34-8.24 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.28 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.57 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 6H). $[\alpha]_D$: +332.34o (c 2.0, $CHCl_3$).

Preparación alternativa del Ejemplo 33:

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (50.5 g, 132 mmol), 5-cloro-2-(S)-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 35] (60.1 g, 146 mmol) y Cs_2CO_3 (86 g, 265 mmol) en THF (342 mL) y agua (85 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 5 min, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (11.9 g, 14.57 mmol). El burbujeo con nitrógeno continuó durante 5 min más, luego la mezcla se

calentó a 62°C en nitrógeno durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó MeOH (300 mL) con agitación, y 15 minutos más tarde se agregó agua (2 l) para obtener una goma color marrón oxidado. Se eliminó el sobrenadante, el resto gomoso se lavó dos veces con agua y se suspendió en EtOAc (2 l) con agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a 1-1.5 l y se trató con heptano (3 l). La mezcla se agitó durante dos días, el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con heptano y se secó al vacío para obtener un sólido amarillo (104 g). El sólido se disolvió en THF, se absorbió en Celite, se secó al vacío, se colocó en un tapón de gel de sílice y se eluyó con etano/EtOAc (10:90) para obtener un aceite naranja amarillento (74.87 g). Se sometió el material a cromatografía en columna de gel de sílice (3 kg), que se eluyó con EtOAc-hexanos (gradiente de 40-90%), para obtener 3-cloro-4-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como una espuma amarilla (44 g, 51% de rendimiento). Para eliminar el paladio residual, el resto se disolvió en EtOAc (alrededor de 300 mL) y se agitó con 10% de solución acuosa de N-acetil-L-cisteína (500 mL) durante la noche. La capa orgánica se trató

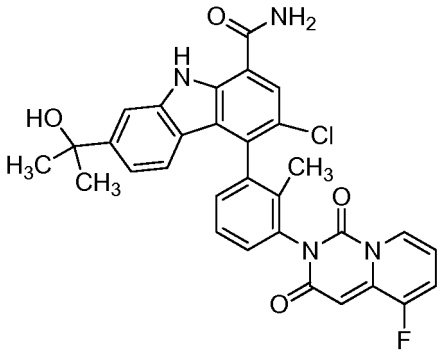
nuevamente con 10% de solución de N-acetil-L-cisteína (500 mL) durante seis h, luego se lavó secuencialmente con 5% de NH_4OH (dos veces) y salmuera, se secó y se concentró hasta formar una espuma amarilla (43 g). El material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AS-H (2 x 50 cm, 10 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (55:45) a 140 mL/min, 40°C, 100 bar; preparación de la muestra: 56 mg/mL en MeOH-DCM (1:1); inyección: 3.33 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 33] como un sólido amarillo (18.3 g, 24% de rendimiento).

La configuración absoluta del Ejemplo 33 se confirmó mediante el análisis de rayos X de cristal único preparado mediante la disolución del compuesto en metanol en exceso y la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente para obtener un solvato de di-metanol (forma cristalina M2-1). Dimensiones de la celda unitaria: a = 7.41 Å, b = 9.74 Å, c = 44.55 Å, α = 90.0°, β = 90.0° γ = 90.0°; Grupo espacial: $P2_12_12_1$; Moléculas del Ejemplo 33/unidad asimétrica: 1; Volumen/Cantidad de moléculas en la celda unitaria = 3214 $Å^3$; Densidad (calculada) = 1.346 g/cm^3. Las coordenadas atómicas

fraccionales a 173 K se proporcionan en la Tabla 7, y la estructura se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 34

3-cloro-4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)



(34)

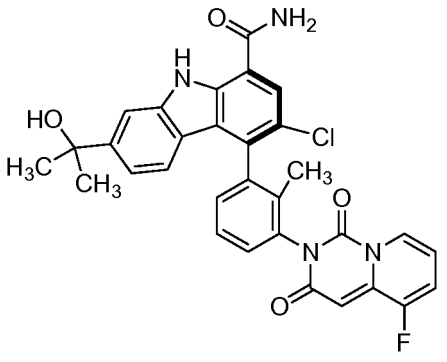
Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (0.076 g, 0.200 mmol), 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 37] (0.072 g, 0.182 mmol) y Cs_2CO_3 (0.118 g, 0.363 mmol) en THF (3 mL) y agua (0.75 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 2 min, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (7.4 mg, 9.09 µmol). El burbujeo continuó con nitrógeno durante 30 segundos, y el recipiente de reacción se selló. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas

combinadas se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos, para obtener 3-cloro-4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido amarillo (0.049 g, 43% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 571 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52-11.48 (m, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.60-6.51 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.46-1.42 (m, 6H).

Ejemplos 35 y 36

3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómeros simples)



(35, 36)

Una muestra de 3-cloro-4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-

pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) [Ejemplo 34] (690 mg) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak IB (2 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (63:37) a 50 mL/min, 45°C, 100 bar. El primer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 35]. Espectro de masa *m/z* 571 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.29 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=10.3, 7.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.54 (td, *J*=7.4, 5.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.48-1.41 (m, 6H).

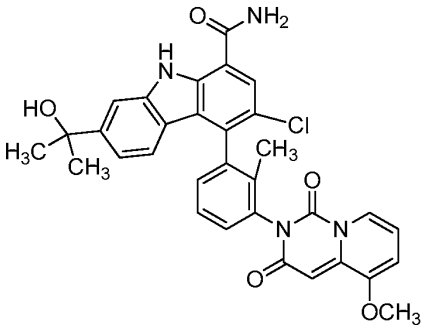
El tercer pico que se eluyó de la columna produjo el otro atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 36]. Espectro de masa *m/z* 553 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H),

7.56-7.45 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.56 (td, *J*=7.5, 5.3 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 6H).

Ejemplo 37

3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c] pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

(mezcla de cuatro atropisómeros)



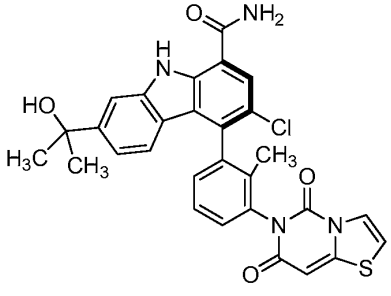
(37)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (0.051 g, 0.135 mmol), 5-metoxi-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 32] (0.050 g, 0.122 mmol) y Cs_2CO_3 (0.080 g, 0.245 mmol) en THF (2 mL) y agua (0.5 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 2 min, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (5.0 mg, 6.12 µmol). El burbujeo continuó con nitrógeno durante 30 segundos, y el recipiente de reacción se selló. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con DCM y MeOH, se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos, para obtener 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido amarillo (32.8 mg, 44% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 583 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51-11.47 (m, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.14 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.56 (q, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 6H).

Ejemplos 38 y 39

3-cloro-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-6(7H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómeros simples)



(38, 39)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (0.139 g, 0.364 mmol), 6-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-5,7(6H)-diona [Intermediario 36] (0.127 g, 0.331 mmol) y Cs_2CO_3 (0.215 g, 0.661 mmol) en THF (3.0 mL) y agua (0.75 mL) se hizo

burbujear con argón durante 3 min, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.013 g, 0.017 mmol). La mezcla se hizo burbujear con argón durante 30 segundos más, y se selló el recipiente de reacción. La mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas orgánicas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), que se eluyó con EtOAc-hexanos (90%, luego 100%), para obtener 3-cloro-4-(3-(5,7-dioxo-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-6(7H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido color tostado (62.7 mg, 32% de rendimiento). Este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (60:40) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 9 mg/mL en MeOH-DMSO; inyección: 2 mL. El tercer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-6(7H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 38]. Espectro de masa *m/z* 559 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=4.6, 0.7

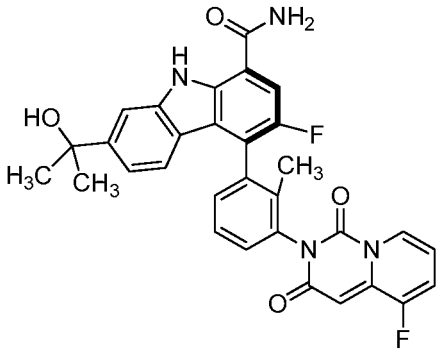
Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 6H).

El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo otro atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-6(7H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 39]. Espectro de masa *m/z* 541 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.59 (br. s., 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.26 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.43 (d, *J*=2.9 Hz, 6H).

Ejemplos 40 y 41

3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(atropisómeros simples)



(40, 41)

Preparación 40A: 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-

dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros)

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (0.200 g, 0.548 mmol), 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona [Intermediario 37] (0.260 g, 0.657 mmol) y Cs_2CO_3 (0.357 g, 1.10 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 2 min, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.022 g, 0.027 mmol). El burbujeo continuó con nitrógeno durante 30 segundos, y el recipiente de reacción se selló. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos, para obtener 3-fluoro-4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido amarillo (0.194 g, 63% de rendimiento).

Ejemplos 40 y 41:

Una muestra de 3-fluoro-4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-

1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak OD-H (5 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-IPA (55:45) a 120 mL/min, 50°C, 100 bar; preparación de la muestra: 6.8 mg/mL en MeOH-$CHCl_3$ (1:1); inyección: 1 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 40]. Espectro de masa *m/z* 555 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.12 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=10.2, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.56 (td, *J*=7.4, 5.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 6H).

El tercer pico que se eluyó de la columna produjo el otro atropisómero simple de 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 41]. Espectro de masa *m/z* 537 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 8.29-8.17 (m, 1H), 8.13 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=1.1 Hz, 1H),

7.65-7.57 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.02 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.64-6.53 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.48-1.44 (m, 6H).

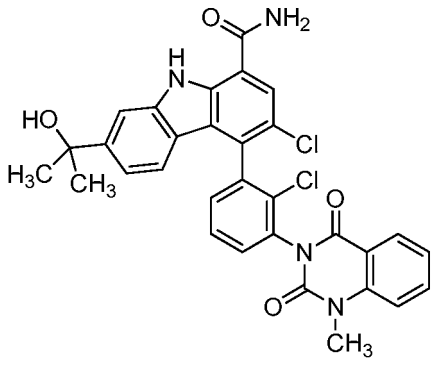
Preparación alternativa de 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple) [Ejemplo 41]

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (6.00 g, 16.4 mmol), 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-1,3(2H)-diona (enantiómero simple) [Intermediario 38] (7.81 g, 19.7 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (24.6 mL, 49.3 mmol) y THF (70 mL) se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino) ferrocenopaladio(II) (0.535 g, 0.821 mmol) y se sometió a dos ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y se secó. Se filtró la capa acuosa, y el sólido recolectado se agregó a la capa orgánica. La capa orgánica se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc-hexanos (secuencialmente 50%, 62%, 75%, 85% y 100%),

para obtener 3-fluoro-4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de dos atropisómeros) como un sólido amarillo (8.55 g, 94% de rendimiento). Una muestra de este material (combinado con otros lotes del mismo material) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralpak IC (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (50:50) a 165 mL/min, 45°C, 100 bar; preparación de la muestra: 55 mg/mL en MeOH-THF-DMSO (2:1:1); inyección: 3 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 41].

Ejemplo 42

3-cloro-4-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)



(42)

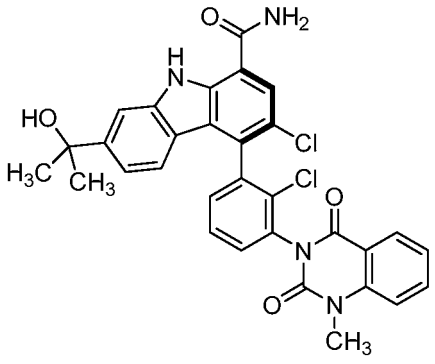
Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-

il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (36 mg, 0.094 mmol), (Z)-4-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imino)-1-metil-1H-benzo[d][1,3] oxazin-2(4H)-ona [Intermediario 40] (42.8 mg, 0.104 mmol), EtOH (1 mL), tolueno (1 mL) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0.16 mL, 0.311 mmol) se hizo burbujear con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (8.7 mg, 7.55 µmol), y el recipiente de reacción se selló y se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla enfriada se dividió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), que se eluyó con MeOH-DCM que contiene 1% de TEA (gradiente de 0-5%). El material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Axia C18 30 x 100 mm), que se eluyó con MeCN-agua, que contiene 0.1% de TFA (gradiente de 20-100%, 30 mL/min). Las fracciones correspondientes se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron. El resto se dividió en EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener 3-cloro-4-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (2.5 mg, 4% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 569 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.38-8.23 (m, 1H), 7.73 (d,

J=1.5 Hz, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.10-6.78 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 1.65 (s, 4H), 1.64 (s, 2H).

Ejemplo 43

3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple)



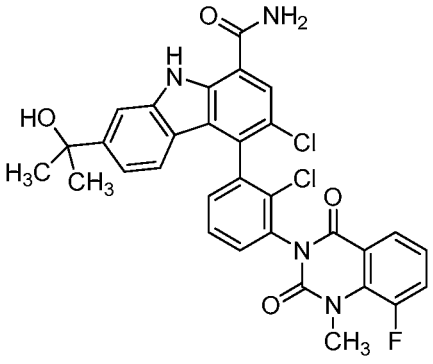
(43)

Una muestra de 3-cloro-4-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) [Ejemplo 42] (110 mg) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Lux Cel-4 (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (60:40) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 6.7 mg/mL en MeOH-acetona (9:1); inyección: 3.0 mL. El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-

hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido amarillo (20 mg, 18% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 569 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.44 (s, 1H), 8.41-8.17 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

Ejemplo 44

3-cloro-4-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)



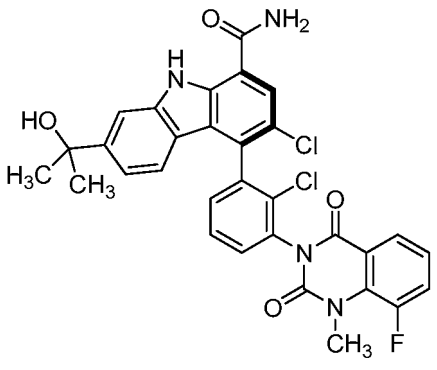
(44)

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (30 mg, 0.079 mmol), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 41] (40.6 mg, 0.094mmol), EtOH (1 mL), tolueno (1 mL) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0.13 mL, 0.26 mmol) se hizo burbujear con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7.3 mg, 6.29 µmol), y

el recipiente de reacción se selló y se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y agua, y la fase orgánica se secó y se concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH-DCM que contiene 1% de TEA (gradiente de 0-5%). El material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Phenomenex AXIA C_{18} 30 x 100 mm), que se eluyó con MeCN-agua que contiene 0.1% de TFA (gradiente de 20-100%, 10 min, 30 mL/min). Las fracciones correspondientes se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron. El resto se dividió en EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener 3-cloro-4-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (6 mg, 11% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 587 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) □δ 10.46 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.06-6.88 (m, 1H), 3.88 (dd, *J*=11.6, 8.0 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ -121.34.

Ejemplo 45

3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple)



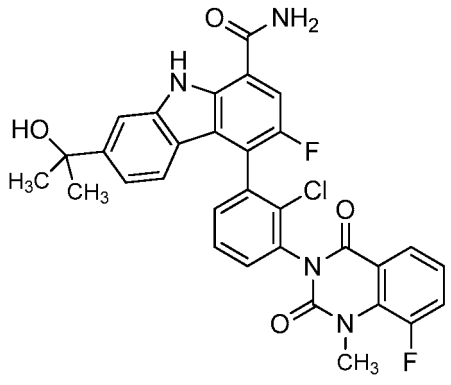
(45)

Una muestra de 3-cloro-4-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) [Ejemplo 44] (100 mg) se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Lux Cel-4 (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (60:40) a 85 mL/min, 50°C, 100 bar; preparación de la muestra: 6.7 mg/mL en MeOH-acetona (1:1); inyección: 3.0 mL. El cuarto pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida como un sólido amarillo (9.3 mg). Espectro de masa *m/z* 569 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.45 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.68

(d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.56 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=8.1 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloroformo-d) δ -121.33.

Ejemplo 46

4-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros)



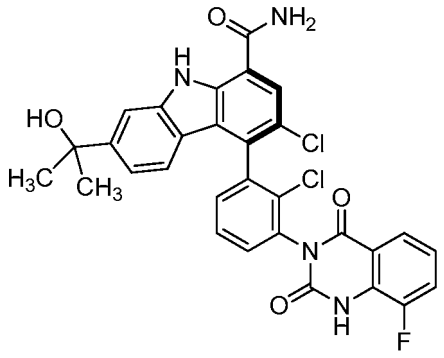
(46)

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 27] (40 mg, 0.110 mmol), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 41] (47 mg, 0.110 mmol), Cs2CO3 (107 mg, 0.329 mmol), dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se hizo burbujear con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (7.2 mg, 8.76 µmol), y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se

concentró. El resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con MeOH-DCM (gradiente de 0-5%), para obtener 4-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) como un sólido blanco (20 mg, 31% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 569 $(M+H-H_2O)^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.46 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.06-6.88 (m, 1H), 3.88 (dd, *J*=11.6, 8.0 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ -121.34, -127.34.

Ejemplo 47

3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero simple)



(47)

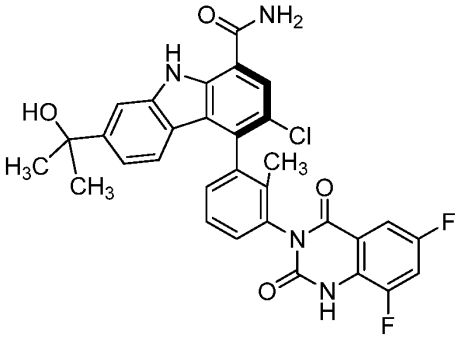
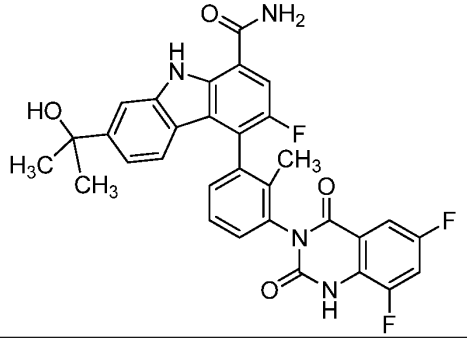
Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermediario 3] (103 mg, 0.269 mmol), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

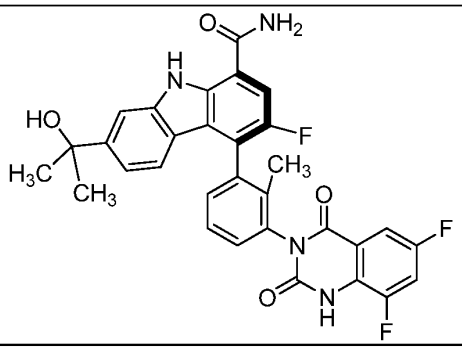
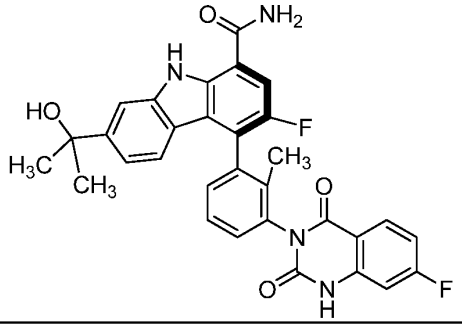
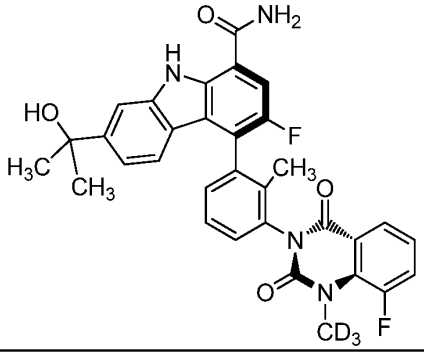
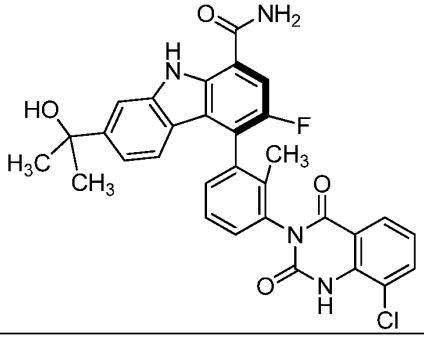
dioxaborolan-2-il)fenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona [Intermediario 42] (140 mg, 0.336 mmol), THF (5 mL), K_3PO_4 acuoso 2 M (0.504 mL, 1.01 mmol) se hizo burbujear con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se trató con cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio(II) (17.5 mg, 0.027 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el resto se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El resto se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentraron. El resto acuoso se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró para obtener 3-cloro-4-(2-cloro-3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (mezcla de cuatro atropisómeros) (30 mg, 15% de rendimiento). Este material se separó mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico como se detalla a continuación: columna: Chiralcel OJ-H (3 x 25 cm, 5 µm); fase móvil: CO2-MeOH-MeCN (65:17.5:17.5) a 85 mL/min; preparación de la muestra: 6.8 mg/mL en MeOH-CHCl3 (1:1); inyección: 3.0 mL. El primer pico que se eluyó de la columna produjo un atropisómero simple de 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 573 (M+H-

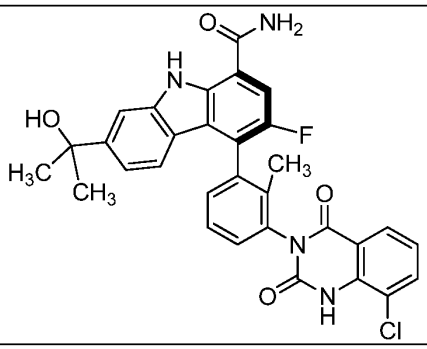
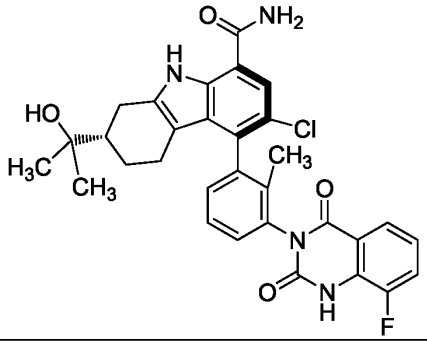
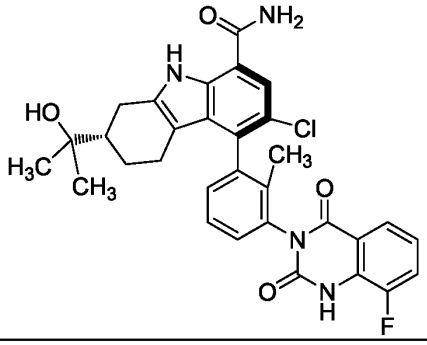
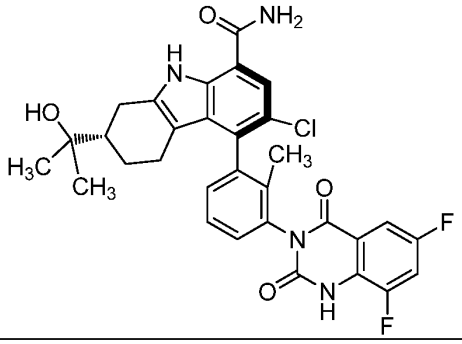
$H_2O)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63-11.48 (m, 1H), 8.39-8.25 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 1H), 6.77-6.63 (m, 1H), 5.10-4.98 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ -129.63.

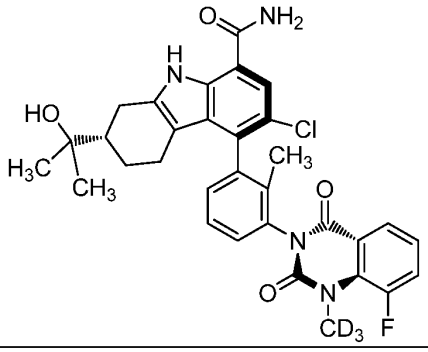
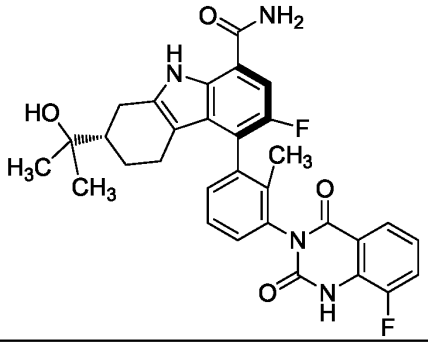
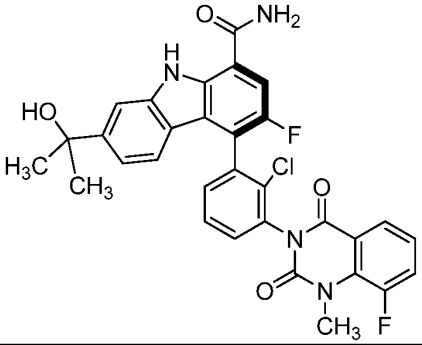
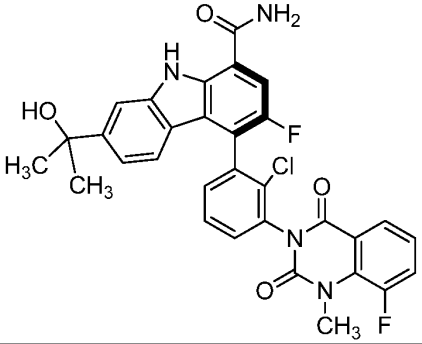
Los compuestos de la Tabla 10 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente, mediante el uso de Intermediarios descritos o preparados con métodos similares a los descritos.

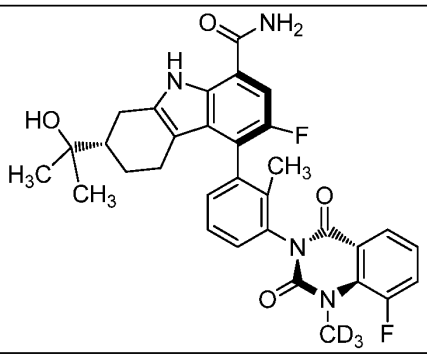
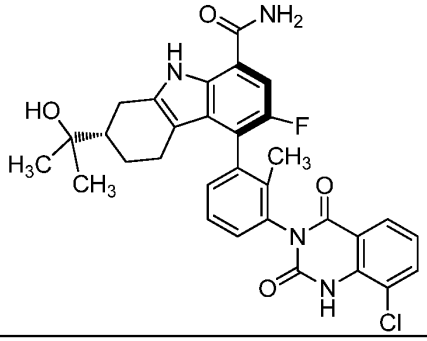
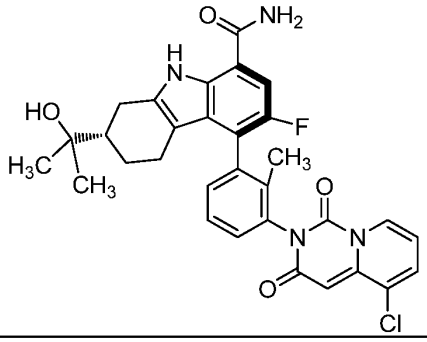
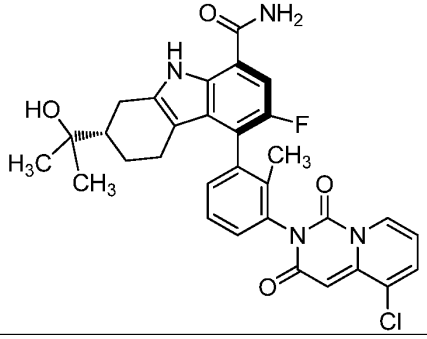
Tabla 10

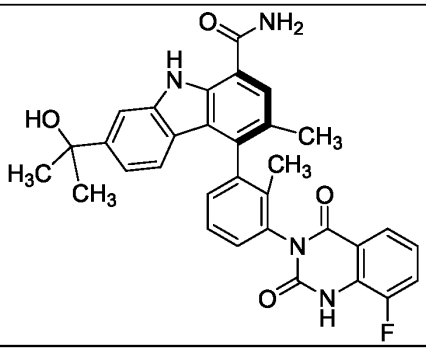
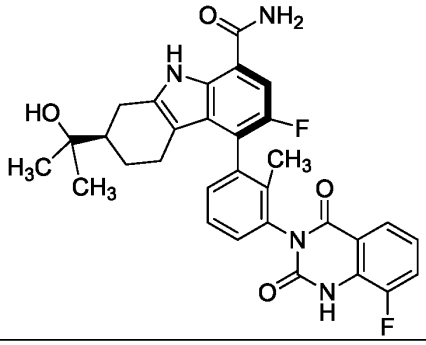
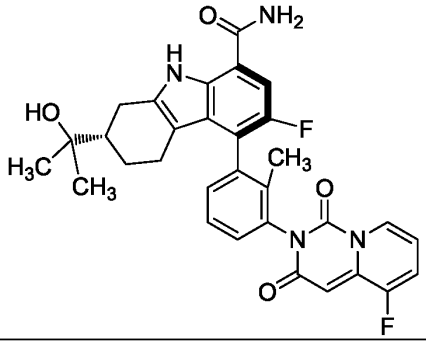
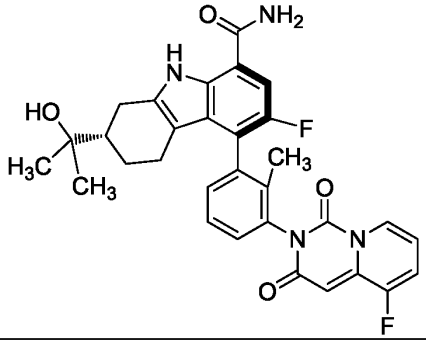
Ej.	Estructura	Descripción	Peso de la Fórmula	Espectro de masa
48		Atropisómero simple Pico 4	589.00	571 $(M+H-H_2O)^+$
49		Mezcla de cuatro atropisómeros	572.54	555 $(M+H-H_2O)^+$

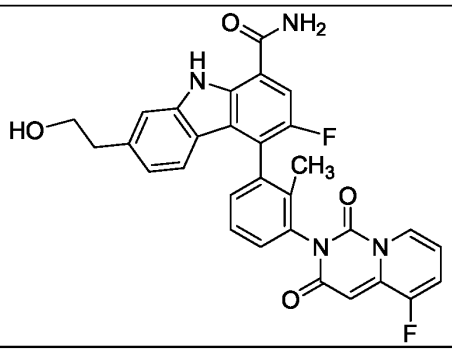
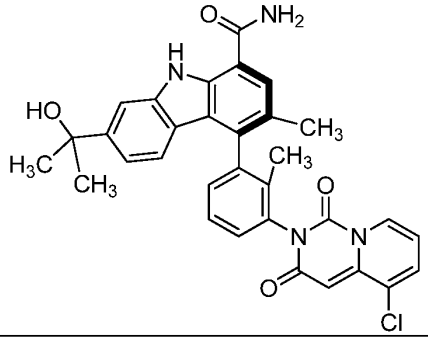
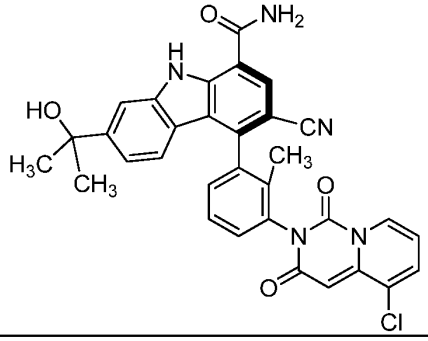
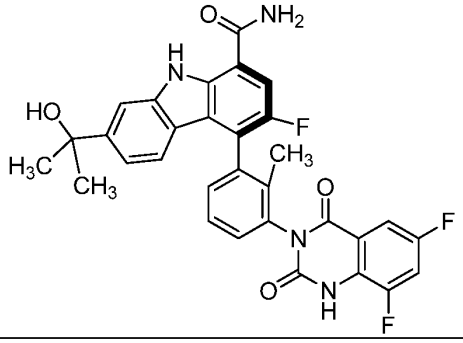
50		Atropisómero simple Pico 2	572.54	555 $(M+H-H_2O)^+$
51		Atropisómero simple Pico 3	554.55	537 $(M+H-H_2O)^+$
52		Atropisómero simple Pico 2	571.60	554 $(M+H-H_2O)^+$
53		Atropisómero simple Pico 3	571.01	553 $(M+H-H_2O)^+$

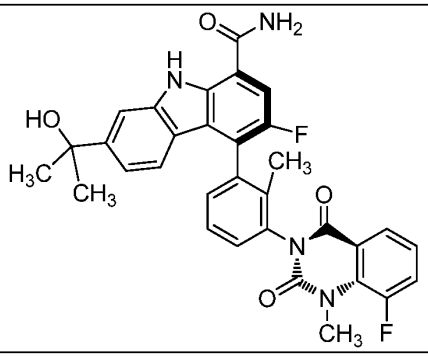
54		Atropisómero simple Pico 4	571.01	553 $(M+H-H_2O)^+$
55		Atropisómero simple Pico 2	575.04	575 $(M+H)^+$
56		Atropisómero simple Pico 4	575.04	575 $(M+H)^+$
57		Atropisómero simple Pico 1	593.03	593 $(M+H)^+$

58		Atropisómero simple Pico 2	592.08	592 $(M+H)^+$
59		Atropisómero simple Pico 2	558.58	559 $(M+H)^+$
60		Atropisómero simple Pico 4	589.00	569 $(M+H-H_2O)^+$
61		Atropisómero simple Pico 2	589.00	569 $(M+H-H_2O)^+$

62		Atropisómero simple Pico 2	575.63	576 $(M+H)^+$
63		Atropisómero simple Pico 3	575.04	575 $(M+H)^+$
64		Atropisómero simple Pico 2	575.04	575 $(M+H)^+$
65		Atropisómero simple Pico 4	575.04	575 $(M+H)^+$

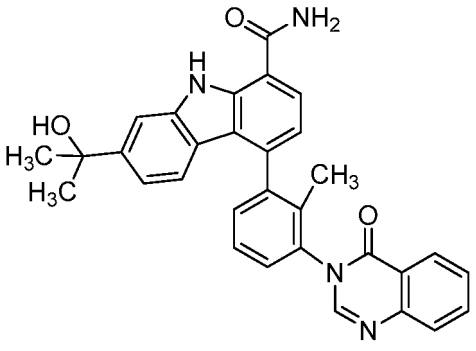
66		Atropisómero simple Pico 1	550.59	533 $(M+H-H_2O)^+$
67		Atropisómero simple Pico 1	558.58	559 $(M+H)^+$
68		Atropisómero simple Pico 2	558.58	559 $(M+H)^+$
69		Atropisómero simple Pico 1	558.58	559 $(M+H)^+$

70		Mezcla de cuatro atropisómeros	540.52	541 $(M+H)^+$
71		Atropisómero simple Pico 2	567.04	549 $(M+H-H_2O)^+$
72		Atropisómero simple Pico 2	578.03	560 $(M+H-H_2O)^+$
73		Atropisómero simple Pico 1	572.54	555 $(M+H-H_2O)^+$

74		Atropisómero simple Pico 2	568.58	551 $(M+H-H_2O)^+$

Ejemplo 75 Comparativo

7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

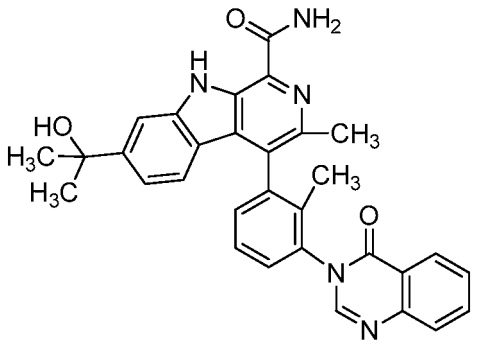


(75)

El Ejemplo 75 comparativo se describió en la patente estadounidense N.° 8,084,620 como Ejemplo 76-15 y se preparó de acuerdo con los procedimientos allí descritos.

Ejemplo 76 Comparativo

7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-1-carboxamida



(76)

El Ejemplo 76 comparativo se describió en WO 2011/159857 como el Ejemplo 38 y se preparó de acuerdo con los procedimientos allí descritos.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar mediante varios ensayos biológicos. Los ejemplos de ensayos biológicos, que aparecen a continuación, se llevaron a cabo con los compuestos de la invención.

Ensayo de enzima Btk humana recombinante

A las placas de 384 cavidades con fondo en forma de V, se agregaron compuestos de prueba, Btk humana recombinante (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido con fluoresceína (1.5 µM), ATP (20 µM), y amortiguador de ensayo (20 mM de HEPES pH 7.4, 10 mM de $MgCl_2$, 0.015% de tensioactivo Brij 35 y 4 mM de

DTT en 1.6% de DMSO), con un volumen final de 30 µl. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 60 min, la reacción finalizó mediante la adición de 45 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante la separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando las reacciones de control no enzimáticas para 100% de inhibición y sin controles de inhibidor para 0% de inhibición. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron con 10 mM en DMSO y se evaluaron con 11 concentraciones.

Ensayo Ramos FLIPR

Se agregaron los linfocitos B Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) a una densidad de 2 x 106 cel/mL en RPMI menos rojo fenol (Invitrogen 11835-030) y 50 mM HEPES (Invitrogen 15630-130) que contenía 0.1% de BSA (Sigma A8577) a la mitad del volumen del amortiguador de carga de calcio (paquetes BD para ensayos de probenecida, N.° 640177) y se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. Las células cargadas en tintura se convirtieron en pelotillas (Beckmann GS-CKR, 1200 rpm, temperatura ambiente, 5 min) y se volvieron a suspender a temperatura ambiente en RPMI menos rojo fenol con HEPES 50 mM y 10% de FBS a una densidad de 1 x

106 cel/mL. Se colocaron 150 µl de alícuotas (150.000 cel/cavidad) en placas de ensayo de 96 cavidades recubiertas con poli-D-lisina (BD 35 4640) y se centrifugaron brevemente (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 min, sin pausa). Luego, se agregaron 50 µl de diluciones de compuestos en 0.4% de DMSO/RPMI menos rojo fenol + 50 mM HEPES + 10% FBS a las cavidades, y la placa se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. La placa de ensayo se centrifugó brevemente como se detalló anteriormente antes de medir los niveles de calcio.

Mediante el uso de FLIPR1 (dispositivos moleculares), se estimularon las células con la adición de IgM antihumano de cabra (Invitrogen AHI0601) a 2.5 µg/mL. Se midieron cambios en las concentraciones de calcio intracelular durante 180 segundos, y se determinó el porcentaje de inhibición relacionado con los niveles pico de calcio vistos solo en presencia de estimulación.

Ensayo de la tirosina cinasa Jak2

Se observó que los compuestos con actividad contra tirosina cinasa Jak2 generan trombocitopenia, anemia y neutropenia en pacientes humanos en ensayos clínicos (véase, por ejemplo, Pardanani A., *Leukemia* 26, 1449-1451 (2012)). La señalización de Jak2 ocurre en EPO y TPO que controlan la proliferación de eritrocitos y plaquetaria, de manera respectiva. De este modo, la inhibición de tirosina cinasa

Jak2 puede posiblemente generar efectos secundarios en la clínica. Los inhibidores Btk con selectividad mejorada por la tirosina cinasa Jak2 resultan convenientes para minimizar los efectos colaterales fuera del objetivo relacionados con la inhibición de tirosina cinasa Jak2.

Los ensayos se realizaron en placas de 384 cavidades con fondo en forma de V. El volumen final del ensayo fue de 30 µl, preparado de adiciones de 15 µl de enzimas y sustratos (péptido con fluoresceína y ATP) y compuestos de prueba en el amortiguador de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM beta-glicerolfosfato, 0.015% de tensioactivo Brij 35 y 4 mM DTT). La reacción se inició mediante la combinación de tirosina cinasa Jak2 con sustratos y compuestos de prueba. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y finalizó mediante la adición de 45 µl de 35 mM de EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante la separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando las reacciones de control no enzimáticas para 100% de inhibición y reacciones solo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 30 µm; péptido fluorescente ak2, 1.5 µm; Jak2, 1 nM y DMSO, 1.6%. Se generaron curvas de respuesta a

la dosis para determinar la concentración necesaria para inhibir 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron con 10 mM en DMSO y se evaluaron con 11 concentraciones, cada uno en duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron mediante análisis de regresión no lineal.

Ensayo en sangre entera de la expresión CD69 estimulada por BCR en linfocitos B

La eficacia de los compuestos de inhibidor de Btk en la supresión de la expresión CD69, en linfocitos B humanos en análisis de ensayos de sangre es útil para predecir dosis eficaces en la clínica y minimizar la posibilidad de efectos secundarios. Se espera que los compuestos del inhibidor Btk que tienen mayor actividad en el ensayo de sangre de expresión CD69 requieran menores dosis que los compuestos que tienen menor actividad, y se espera que generen menos efectos colaterales no deseados. (Uetrecht, *Chem. Res. Toxicol.*, 12:387-395 (1999); Nakayama, *Drug Metabolism and Disposition* 37(9):1970-1977 (2009); Sakatis, *Chem. Res. Toxicol.* (2012)).

Para medir los linfocitos B estimulados por BCR, se trató la sangre humana ACD-A con varias concentraciones de compuestos de prueba y se estimuló con 30 µg/mL de fragmento AffiniPure F(ab')2 de IgM antihumano de cabra (Jackson 109-006-1299 – limpio de endotoxinas) y 10 ng/mL de IL-4 humano (Peprotech 200-04) durante 18 h a 37°C con agitación. Las células se bloquearon con gammaglobulina humana (Jackson 009-

000-002) y se tiñeron con CD20 antihumano de ratón conjugado con FITC (BD Pharmingen 555622) y con anticuerpo monoclonal CD69 antihumano de ratón conjugado con PE (BD Pharmingen 555531), se lisaron y se fijaron, luego se lavaron. Se contó la cantidad de expresiones CD69 mediante la intensidad de fluorescencia media (MFI) luego de controlar la población de linfocitos B positivos CD20, como se midió en los análisis FACS.

En el ensayo de sangre de expresión CD69 estimulada por BCR en los linfocitos B, la eficacia aumentada de un compuesto de inhibidor Btk se indica mediante un valor más bajo de CD69 IC_{50}.

Tabla 11

Ejemplo	Valor IC_{50} de Btk (nM)	Valor IC_{50} de Jak2 (nM)	Relación de los valores IC_{50} de Jak2/Btk	Valores IC_{50} de CD69 (nM)
1	2.1	>2000	>950	190
2	1.1	2000	1800	90
3	1.0	2000	2000	130
4	1.3	350	270	180
5	2.1	>2000	>950	170
6	1.1	1500	1400	100

Ejemplo	Valor IC_{50} de Btk (nM)	Valor IC_{50} de Jak2 (nM)	Relación de los valores IC_{50} de Jak2/Btk	Valores IC_{50} de CD69 (nM)
7	0.81	1600	2000	130
8	0.65	>2000	>3100	75
9	0.62	>2000	>3200	76
10	0.83	>2000	>2400	110
11	0.40	910	2300	65
12	1.8	1900	1100	190
13	2.9	570	200	140
14	1.2	300	250	20
15	1.0	2400	2400	170
16	0.27	1900	7000	120
17	0.59	170	290	120
18	0.65	2200	3400	56
19	0.45	2000	4400	91
20	0.46	1200	2600	16
21	0.48	760	1600	17

Ejemplo	Valor IC_{50} de Btk (nM)	Valor IC_{50} de Jak2 (nM)	Relación de los valores IC_{50} de Jak2/Btk	Valores IC_{50} de CD69 (nM)
22	0.33	1700	5200	120
23	0.44	440	1000	98
24	0.33	1800	5500	21
25	0.90	>2000	>2200	200
26	1.2	7500	6300	160
27	2.2	>2000	>910	150
28	0.54	32000	59000	90
29	0.66	790	1200	240
30	0.22	1300	5900	64
31	0.19	1300	6800	37
32	0.55	1400	2500	160
33	0.26	970	3700	24
34	0.85	370	440	98
35	0.25	800	3200	31
36	0.28	450	1600	28

Ejemplo	Valor IC_{50} de Btk (nM)	Valor IC_{50} de Jak2 (nM)	Relación de los valores IC_{50} de Jak2/Btk	Valores IC_{50} de CD69 (nM)
37	0.91	630	690	200
38	0.34	300	880	53
39	0.31	370	1200	130
40	0.46	830	1800	19
41	0.20	800	4000	22
42	2.0	1200	600	210
43	0.47	2000	4300	71
44	4.7	710	150	160
45	0.45	3700	8200	68
46	1.5	2000	1300	88
47	0.35	1800	5100	27
48	0.33	1100	3300	25
49	0.77	>2000	>2600	17
50	0.32	1200	3800	120
51	0.30	>2000	>6700	190

Ejemplo	Valor IC_{50} de Btk (nM)	Valor IC_{50} de Jak2 (nM)	Relación de los valores IC_{50} de Jak2/Btk	Valores IC_{50} de CD69 (nM)
52	0.48	1100	2300	25
53	1.1	2200	2000	110
54	0.35	1200	3400	10
55	0.26	9000	35000	44
56	0.62	>2000	>3200	140
57	0.25	270	1100	54
58	0.84	13000	15000	240
59	0.90	>2000	>2200	260
60	0.18	270	1500	57
61	1.4	1900	1400	93
62	0.41	>2000	>4900	74
63	0.45	11000	24000	190
64	0.34	>2000	>5900	88
65	0.46	>2000	>4300	110
66	0.34	290	850	89

Ejemplo	Valor IC_{50} de Btk (nM)	Valor IC_{50} de Jak2 (nM)	Relación de los valores IC_{50} de Jak2/Btk	Valores IC_{50} de CD69 (nM)
67	0.49	16000	33000	160
68	0.56	350	630	75
69	0.84	9500	11000	150
70	0.59	550	930	66
71	0.41	800	2000	240
72	0.49	770	1600	200
73	0.26	580	2200	21
74	0.79	4300	5400	180
Ejemplo 75 comparativo	2.6	240	92	650
Ejemplo 76 comparativo	6.9	200	29	-

Los compuestos de la presente invención, como se ejemplifican en los Ejemplos 1 a 74, se compararon con los Ejemplos 75 y 76 comparativos, que se describieron en las patentes estadounidenses 8,084,620 y WO 2011/159857, respectivamente, y se comprobó que eran ventajosos. Los compuestos de la presente invención tienen la sorprendente

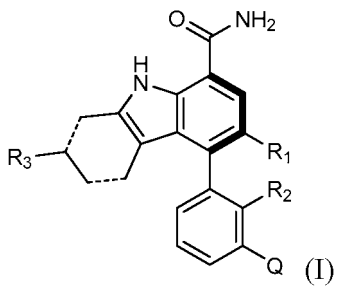
ventaja de combinar la actividad de inhibición de Btk y mejorar la selectividad de la cinasa de la actividad de inhibición de Btk sobre la actividad de inhibición de Jak2. Como se muestra en la Tabla 11, en las pruebas informadas, los Ejemplos 1 a 74 muestran la ventaja sorpresiva de la combinación de la eficacia de la actividad de inhibición de Btk y la selectividad mejorada de la cinasa de actividad de inhibición de Btk sobre la actividad de inhibición de Jak2, según se caracteriza mediante la relación de los valores IC_{50} de Jak2/Btk. La mayor selectividad de cinasa Btk sobre la cinasa Jak2 se indica mediante un valor más alto de la relación de los valores Jak2/Btk IC_{50}. Los Ejemplos 1 a 74 tuvieron valores IC_{50} de Btk de menos de 5 nM y proporciones de valores IC_{50} de Jak2/Btk de 150 y superiores. En contraste, los Ejemplos comparativos 75 y 76 tenían los valores IC_{50} de Btk de 2.6 y 6.9 nM y relaciones de valores IC_{50} de Jak2/Btk de 92 y 29, respectivamente.

Además, los compuestos de la presente invención, como se ejemplifican en los Ejemplos 1 a 74, también tienen potencia mejorada en el ensayo de sangre de expresión CD69 estimulado por BCR, en comparación con el Ejemplo 75 comparativo. Como se muestra en la Tabla 11, en las pruebas informadas, los Ejemplos 1 a 74 muestran la ventaja sorpresiva de la combinación de eficacia de la actividad de inhibición de Btk, la selectividad mejorada de cinasa de la

actividad de inhibición de Btk sobre la actividad de inhibición de Jak2 y la potencia mejorada en el ensayo de sangre de expresión CD69 estimulado por BCR. Los Ejemplos 1 a 74 tuvieron valores Btk IC_{50} de menos de 5 nM, relaciones de valores IC_{50} de Jak2/Btk de 150 y superiores, y valores IC50 de CD69 de 260 nM e inferiores. En contraste, el Ejemplo 75 comparativo tuvo un valor IC_{50} de Btk de 2.6 nM, una relación de valor IC_{50} de Jak2/Btk de 92, y valores IC_{50} de CD69 de 650 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la Fórmula (I):

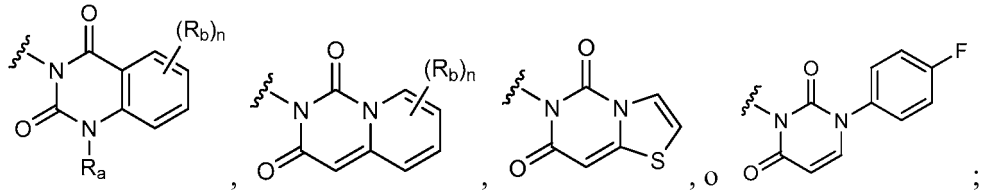


(I)

en donde:

las dos líneas punteadas representan dos enlaces simples o dos enlaces dobles;

Q es:



;

R_1 es F, Cl, -CN o $-CH_3$;

R_2 es Cl o $-CH_3$;

R_3 es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$;

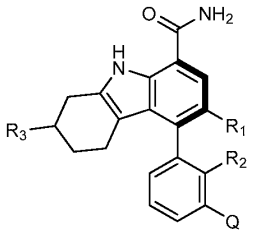
R_a es H o $-CH_3$;

cada R_b es independientemente F, Cl, $-CH_3$ y/o $-OCH_3$; y

n es cero, 1 ó 2.

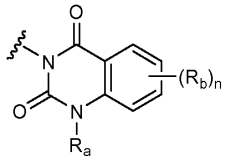
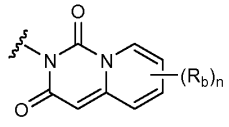
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura de

la Fórmula (IA):

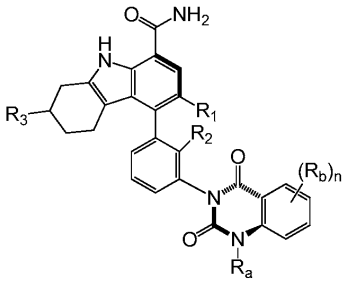


(IA).

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque:

Q es:  o  .

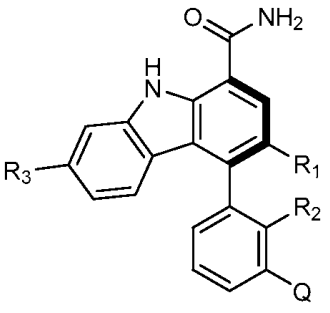
4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IIA-1):



(IIA-1)

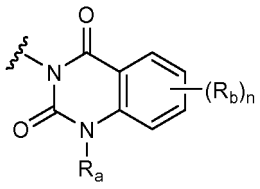
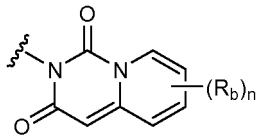
en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IB):

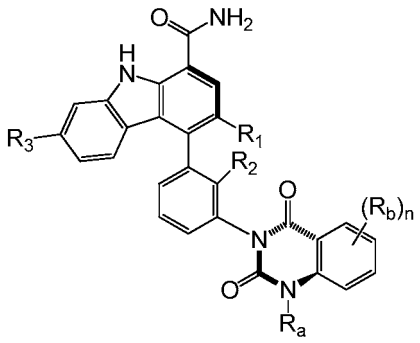


(IB).

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque:

Q es:  o  .

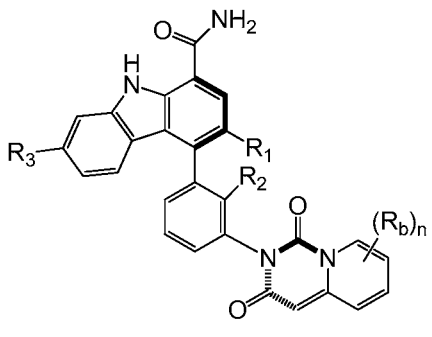
7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-6, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IIB-1):



(IIB-1)

en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-6, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IIIB-2):



(IIB-2)

en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

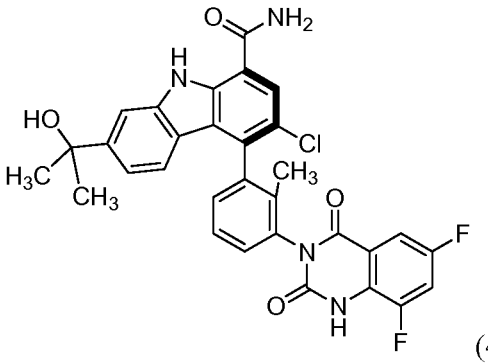
3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (1); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (2); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (3); 3-cloro-4-(R)-(3-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (4); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(R)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (5); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(S)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (6); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (7); 3-cloro-4-(R)-(3-(6-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (8); 3-cloro-4-(R)-(3-(7-

fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (9); 3-cloro-4-(R)-(3-(6,8-difluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (10); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (12); 3-cloro-4-(R)-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (13); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (14); 3-ciano-4-(S)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (15 y 16); 3-fluoro-4-(R)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (17); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (18); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-

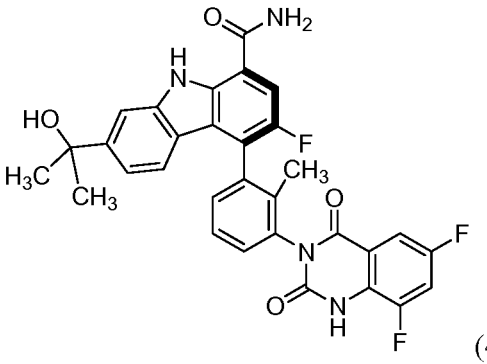
hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (19); 3-fluoro-4-(R)-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (20); 3-fluoro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (21); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (22); 3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (23); 3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (24); 6-cloro-5-(R)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (25); 6-cloro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (26); 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (27); 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-

carboxamida (28); 4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida (29); 4-(R)-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (30 y 31); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (32); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (33); 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (34); 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (35 y 36); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c] pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (37); 3-cloro-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-6(7H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (38 y 39); 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (40 y 41); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-

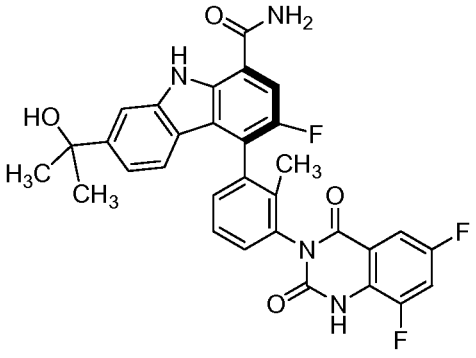
il)-9H-carbazol-1-carboxamida (42); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(R)-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (43); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (44); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (45); 4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (46); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (47);

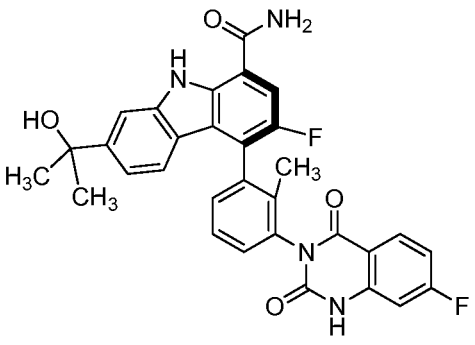


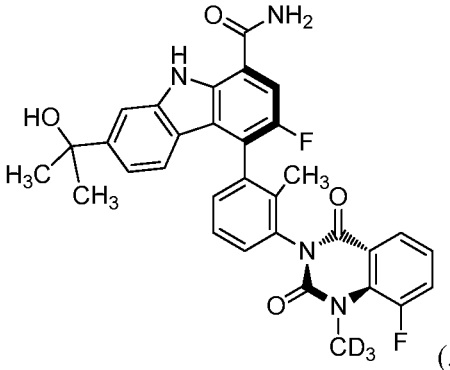
(48);

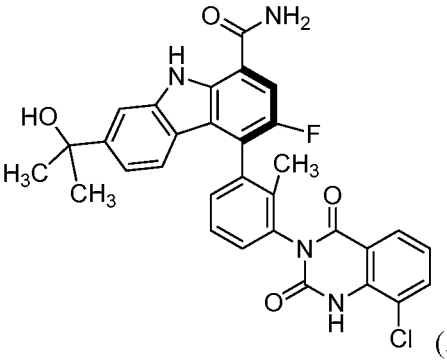


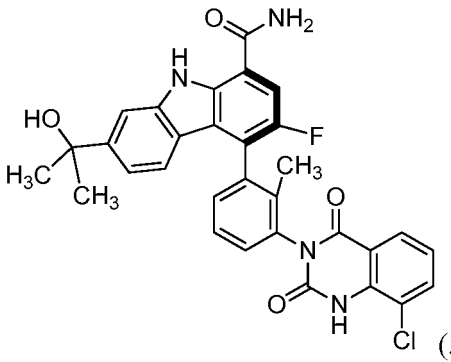
(49);

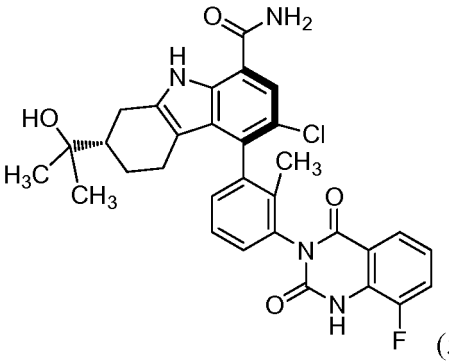

(50);

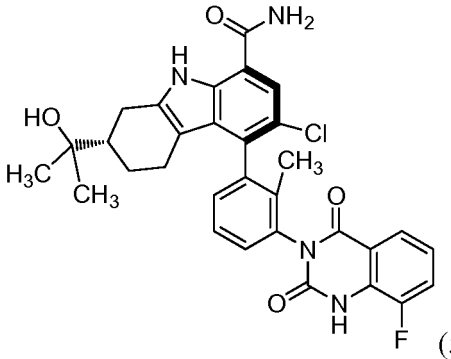

(51);

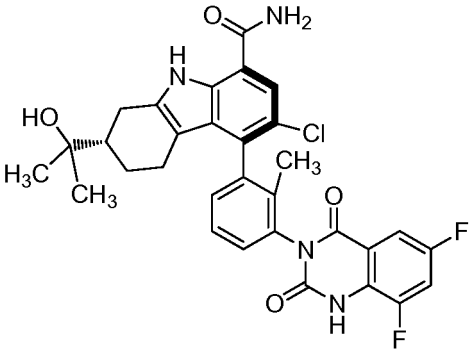

(52);

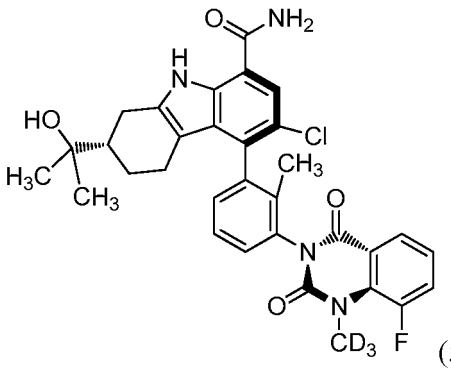

(53);

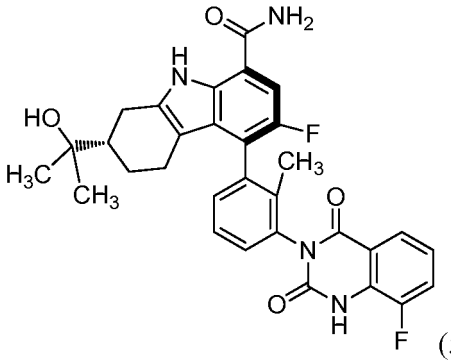

(54);

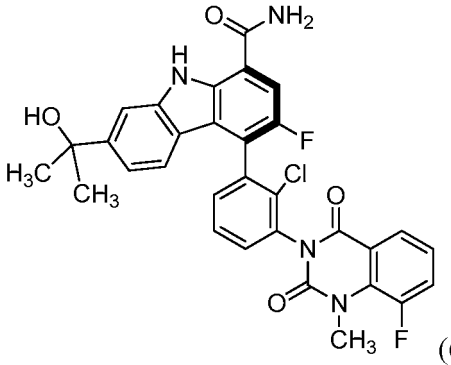

(55);

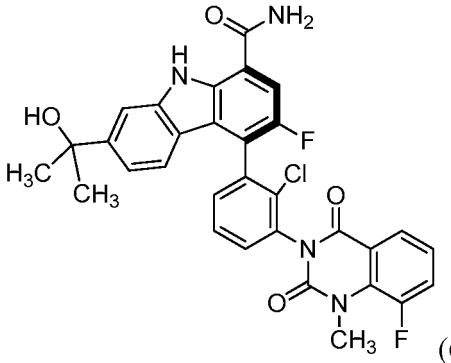

(56);

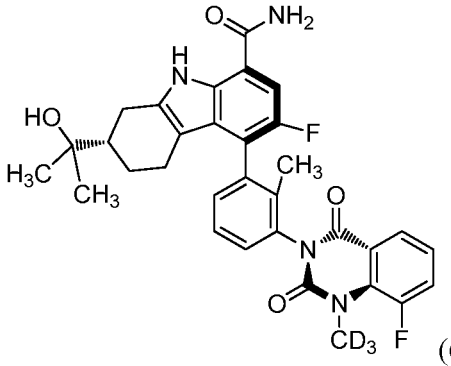

(57);

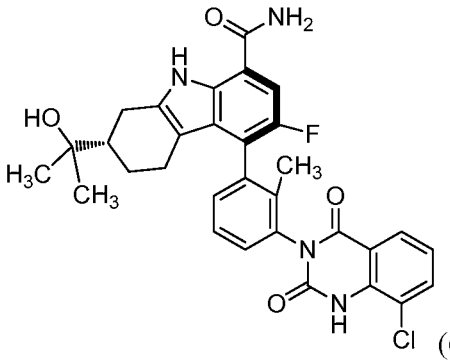

(58);

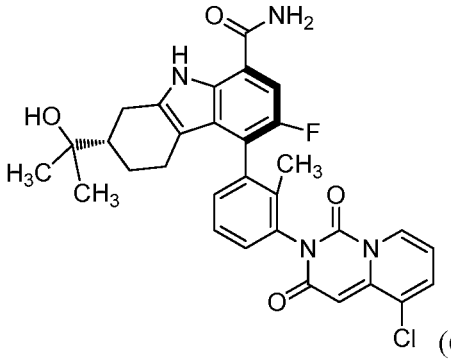

(59);

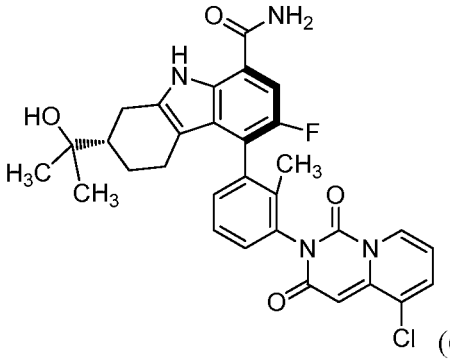

(60);

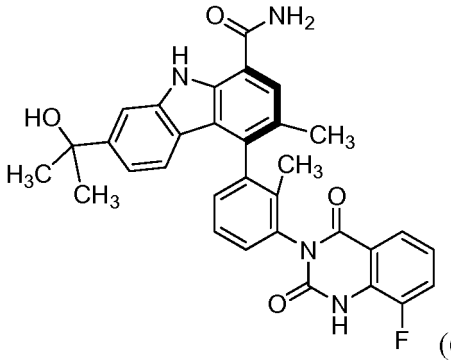

(61);

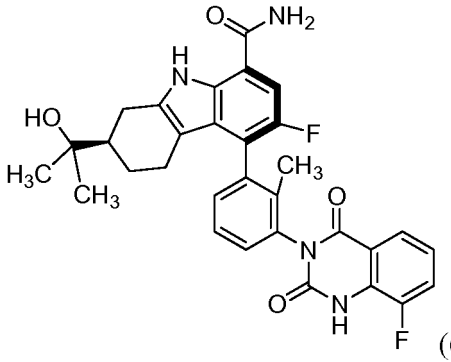

(62);

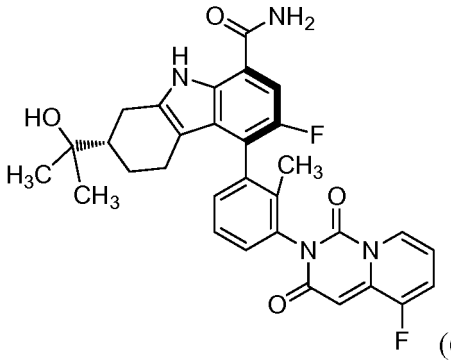

(63);

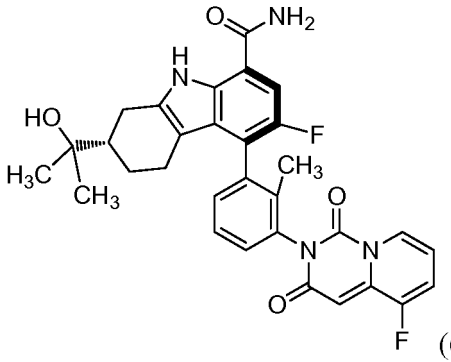

(64);

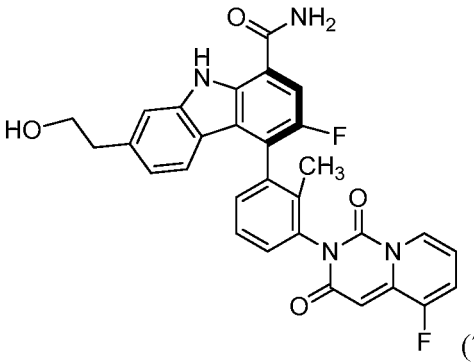

(65);

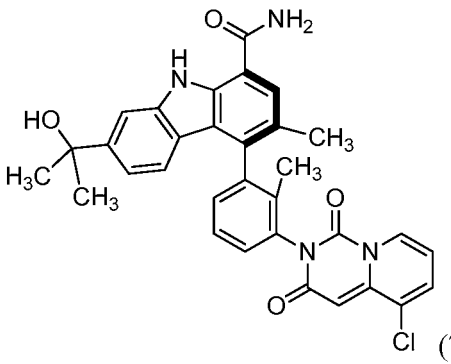

(66);

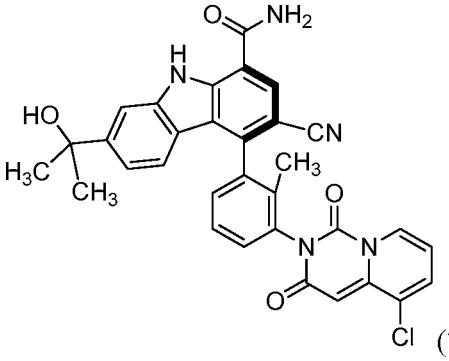

(67);

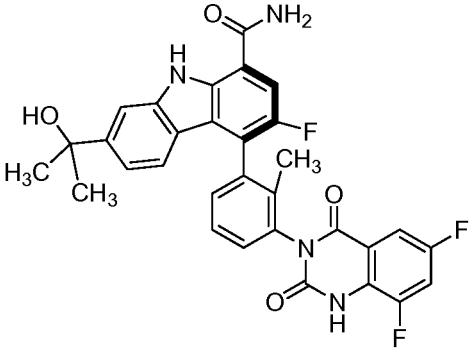

(68);

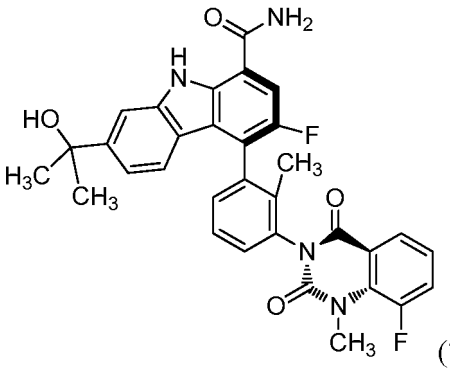

(69);


(70);


(71);


(72);


(73);



(74).

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es: 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (2) en Forma cristalina M-1; 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11) en Forma cristalina H-1; 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11) en Forma cristalina M-1; 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en Forma cristalina M2-1; o 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (33) en Forma cristalina M2-1.

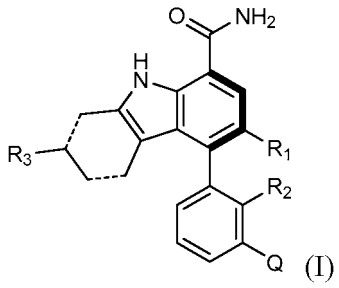
11. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

12. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para usarse en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica.

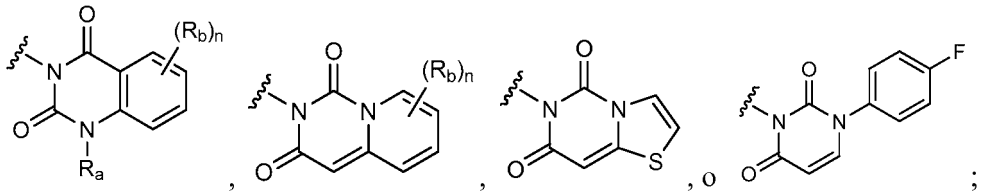
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen los compuestos de la Fórmula (I)



(I)

en donde: las dos líneas punteadas representan dos enlaces simples o dos enlaces dobles; Q es:



; R_1 es F, Cl, -CN o $-CH_3$; R_2 es Cl o $-CH_3$; R_3 es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$; R_a es H o $-CH_3$; cada R_b es independientemente F, Cl, $-CH_3$ y/o $-OCH_3$; y n es cero, 1 ó 2. También se describen métodos para usar tales compuestos como inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (Btk), y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Estos compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades autoinmunes y vasculares.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GREENBLATT, Gary D.
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
15 December 2014 (15.12.2014)

Applicant's or agent's file reference
11964WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/043978

International filing date *(day/month/year)*
25 June 2014 (25.06.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
BATT, Douglas A.
c/o Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 & Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543
United States of America

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
BATT, Douglas G.
c/o Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 & Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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 70 80

Authorized officer
Huynh Lydia
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GREENBLATT, Gary D.
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 November 2015 (20.11.2015)

Applicant's or agent's file reference
11964WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/043978

International filing date *(day/month/year)*
25 June 2014 (25.06.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
LANGEVINE, Charles M.
c/o Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 & Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543
United States of America

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
LANGEVINE, Charles M.
580 Flatbush Avenue, 1M
Brooklyn, New York 11225
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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 70 80

Authorized officer
Campin Helene
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from TINO, Joseph A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 01 November 2013 (01.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SRIVASTAVA, Anurag S. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 15 October 2013 (15.10.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KO, Soo Sung to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 19 November 2013 (19.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GALELLA, Michael A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 October 2013 (14.10.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LANGEVINE, Charles M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 08 October 2013 (08.10.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DELUCCA, George to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 15 October 2013 (15.10.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LIU, Qingjie to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 October 2013 (14.10.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BATT, Douglas A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 October 2013 (09.10.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from WATTERSON, Scott Hunter to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 06 November 2013 (06.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SHI, Qing to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 19 November 2013 (19.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BERTRAND, Myra Beaudoin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 15 October 2013 (15.10.2013)

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   MAURA O KNOBL

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 17TH DAY OF JULY 2015

7. BY: Robert A Romano
   Acting State Treasurer

8. NO: A554462

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Robert A. Romano

Certificate Number: 136916657

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie S.A.S.
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 6th Floor
Bogota
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

located at

Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, United States of America

declares that it hereby grants to

ÁLVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO CONCHA-DELGADO

of the firm Baker & McKenzie S.A.S. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Prosecution and obtainment of patents; recordals of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in **Princeton, New Jersey 08543 USA**
On the **10th** day of **July** of **2015**

Paul D. Golian, Vice President & Assistant General Counsel
Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO

de la firma Baker & McKenzie S.A.S., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Trámite y obtención de solicitudes de patente; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial , competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Princeton, Nueva Jersey 08543, Estados Unidos de América
A los 10 días del mes de Julio de 2015

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF MERCER)

On this *10th* day of *July*

20 15 , the undersigned Notary

Maura O. Knobl

CERTIFIES

1 That **Paul D. Golian**

of legal age and domiciled in **Princeton, New Jersey 08543 USA**

set his hand on the foregoing document.

2 That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3 That the grantor has executed the foregoing document as

Vice President & Assistant General Counsel

of the corporate person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4 That the corporate person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

having its home office in **Princeton, New Jersey 08543 USA**

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5 That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

CERTIFICACION NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ESTADO DE NUEVA JERSEY
CONDADO DE MERCER

A los 10 días del mes de Julio

de 20 15 ,el suscrito Notario

MAURA O. KNOBL

DA FE

1. Que PAUL D. GOLIAN

mayor y domiciliado

en PRINCETON, NUEVA JERSEY 08543 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

VICEPRESIDENTE Y ASESOR GENERAL ASISTENTE

de la persona jurídica

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

4. Que la persona jurídica

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

con sede en

PRINCETON, NUEVA JERSEY 08543, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

á legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los e constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6 That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Certification of a Resolution of the Board of Directors adopted December 10, 2013

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de resolución de junta directiva adoptada el 10 de diciembre de 2013.

Sworn to and subscribed before me this
__10th_____ day of _July_____, 2015

El Notario Público

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Aug. 7, 2018

LEGALIZATION INSTRUCTIONS

The signature of the corporate official issuing the power in the name of the company should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature will then be legalized by means of (i) the Apostille **or** (ii) all the way up to the Colombian Consulate.

Please take into account that in either legalization procedure, the Notary Public should list the sources e.g. articles of incorporation of the company, based on which it can certify that the person who signs the power is authorized to act on behalf of the company and that the company exists and is in good standing. Please see section (6) of the Notarial Certification enclosed herewith.

4

Traducción oficial del inglés Marlén Neira Castro, resolución 2117 de 1987 del Ministerio de Justicia

APOSTILLA

Convención de la Haya del 5 octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos De América.
   Este documento público:
2. Lo firmó Maura O Knobl
3. En el cargo de notario público de Nueva Jersey
4. Cuenta con el sello de Maura O Knobl, notario público

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El día 17 de julio de 2015
7. Por Robert A. Romano
   Tesorero estatal en ejercicio
8. Bajo el n. A 554462
9 Gran sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma: Robert A. Romano
Certificado número 13616657

Verifique el certificado en https//wwwl.state.nj.us/TYTR_standingCert/JSP/verify_cer.jsp/

PODER

Bilingüe inglés y español de **Bristol – Myers Squibb Company**, suscrito en Princeton, Nueva Jersey 08543 EEUU el 10 de julio de 2015 firmado por Paul D. Golian, como vicepresidente y asesor general.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

CERTIFICACION NOTARIAL

Estados Unidos de America

Estado de Nueva Jersey

Condado de Mercer

El 10 de julio de 2015 la suscrita Notario Maura O. Knobl da fe

1. Paul D. Golian mayor de edad y residente en Princeton, Nueva Jersey 08543 EEUU firmó el documento anterior
2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para otorgarlo
3. El otorgante suscribió como Vicepresidente y Asesor general asistente de la compañía Bristol-Myers Squibb Company
4. Bristol-Myers Squibb Company con oficinas en Princeton, Nueva Jersey 08543 EEUU, está debidamente constituida, tiene existencia corporativa y el poder está dentro de su objeto social
5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima
6. Basé resoluciones anteriores 3,4, y 5 en este documento:

Certificado de resolución de Junta Directiva adoptada el 10 de diciembre de 2013.

Legalización Notarial

Suscrito y legalizado ante mi

El 10 de julio de 2015

Firma ilegible Maura O Knobl

Notario público de Nueva Jersey

Sello de Maura O Knobl, notario público- N. Jersey

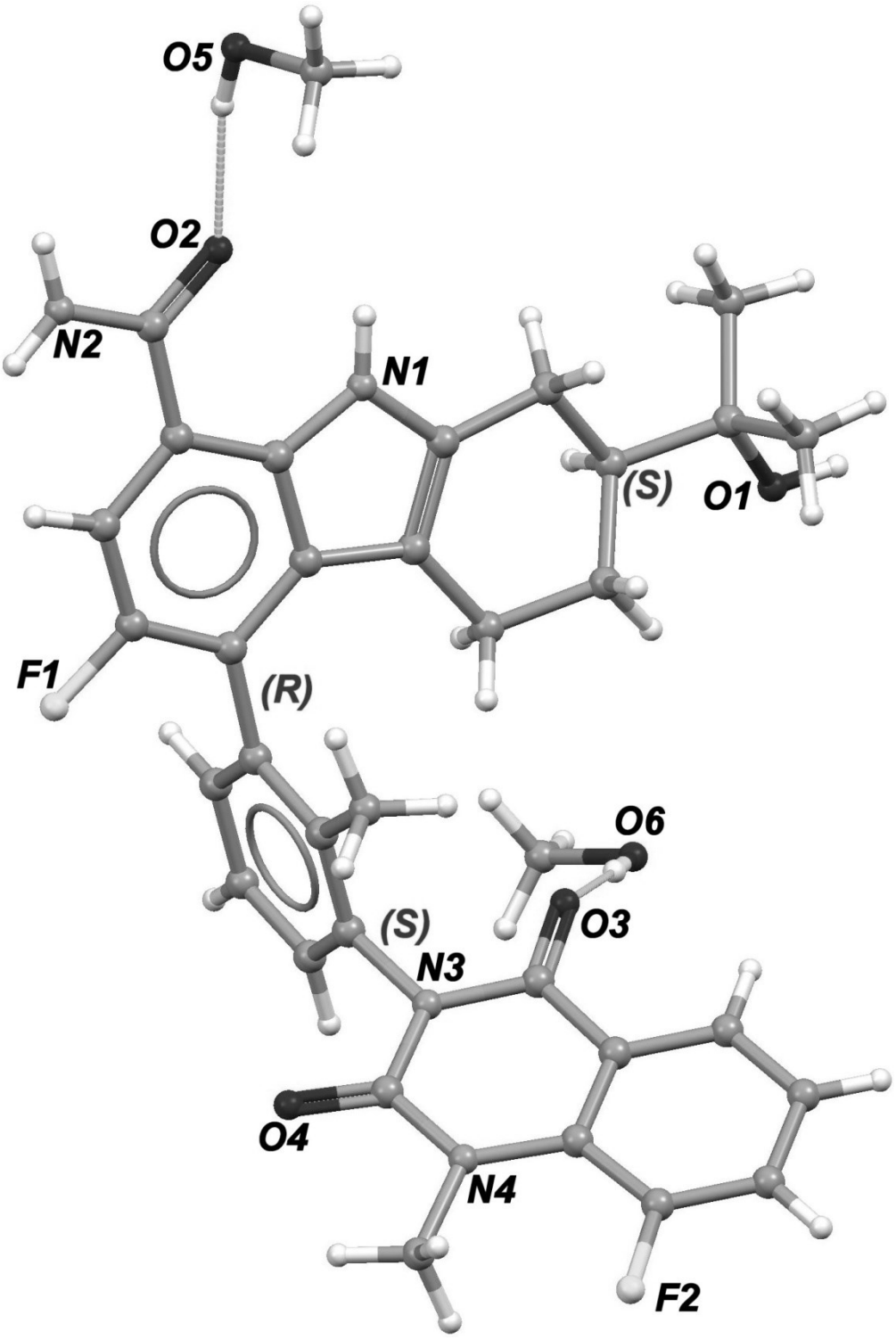
Su comisión vence el 7 agosto de 2018.

Siguen instrucciones de legalización- ver original

Es traducción conforme de ingles con copia en archivo para confrontar, Bogotá, 28 de julio 2015

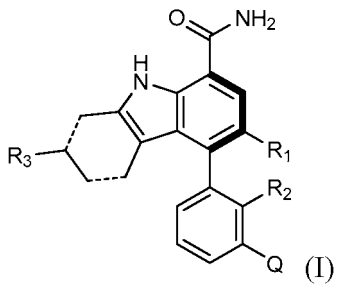
2015

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987


O5
O2
N2
N1
(S)
O1
F1
(R)
O6
(S)
O3
N3
O4
N4
F2

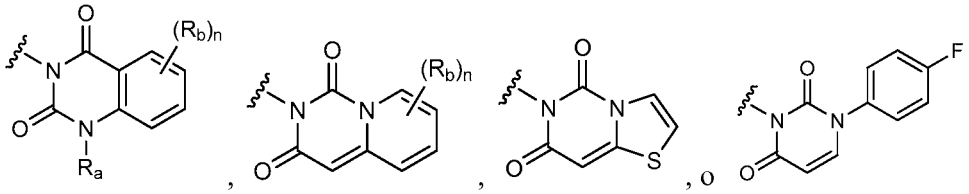
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen los compuestos de la Fórmula (I)



(I)

en donde: las dos líneas punteadas representan dos enlaces simples o dos enlaces dobles; Q es:



; R_1 es F, Cl, -CN o $-CH_3$; R_2 es Cl o $-CH_3$; R_3 es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$; R_a es H o $-CH_3$; cada R_b es independientemente F, Cl, $-CH_3$ y/o $-OCH_3$; y n es cero, 1 ó 2. También se describen métodos para usar tales compuestos como inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (Btk), y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Estos compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades autoinmunes y vasculares.

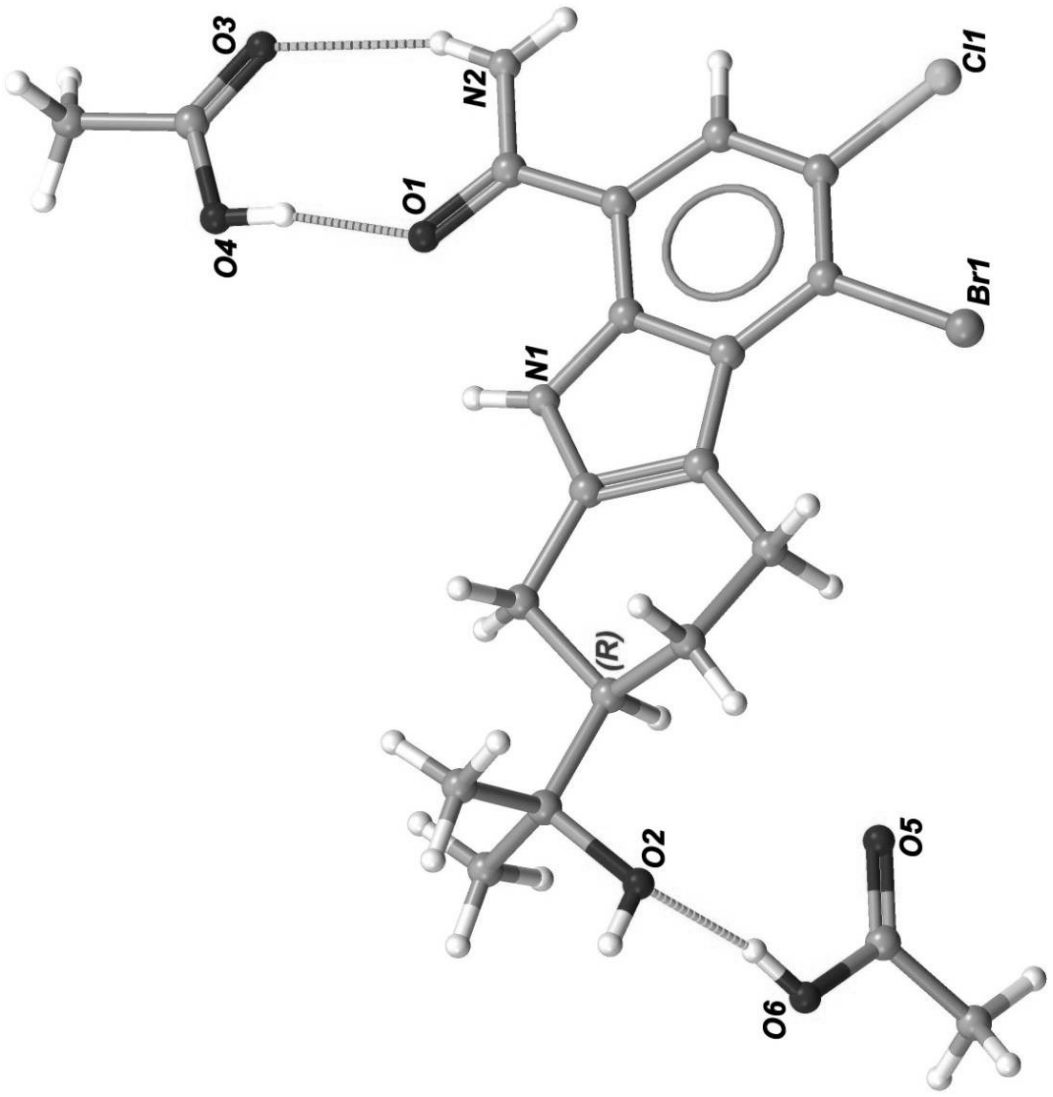


FIG. 1

FIG. 2

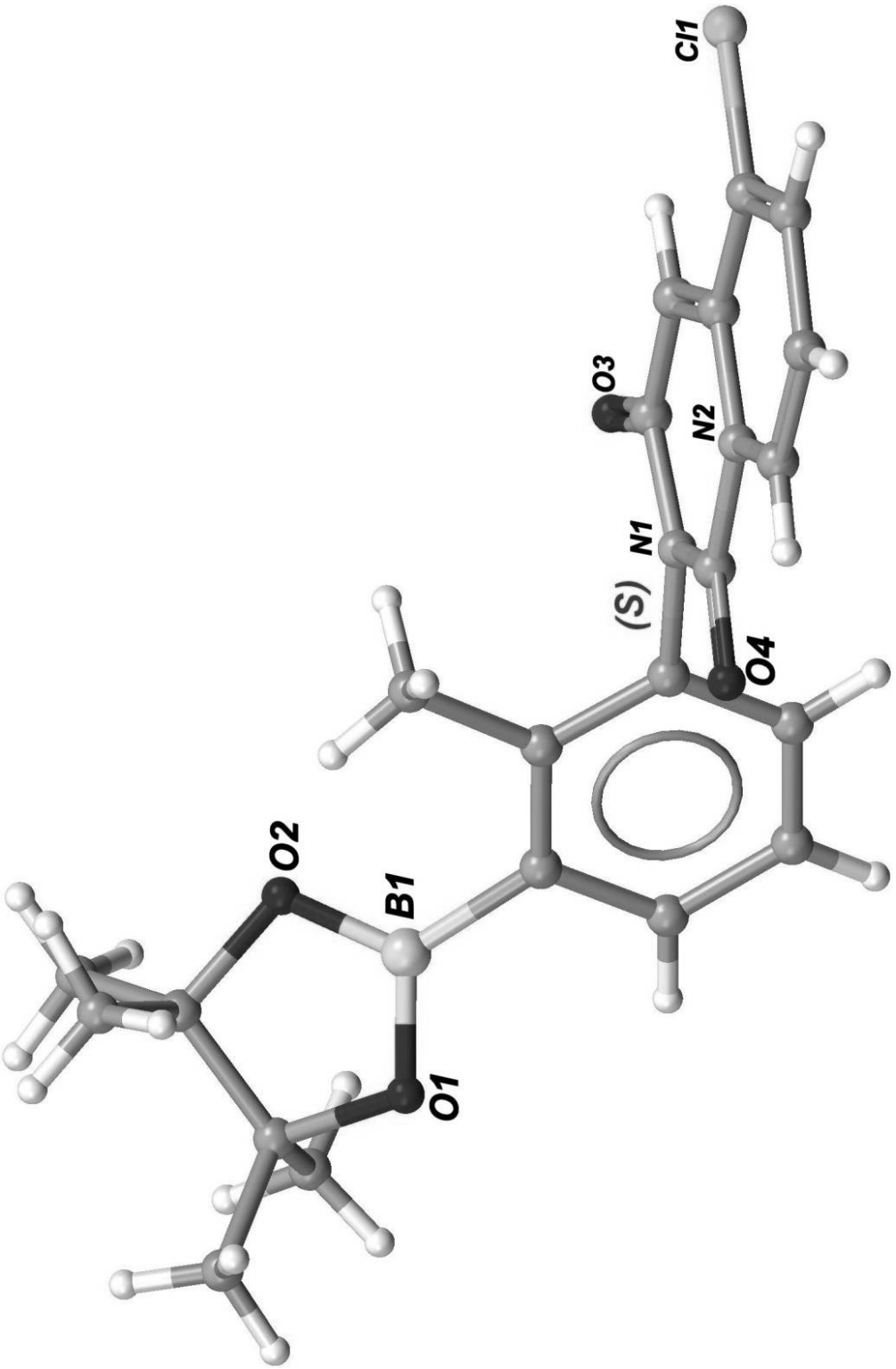


FIG. 3

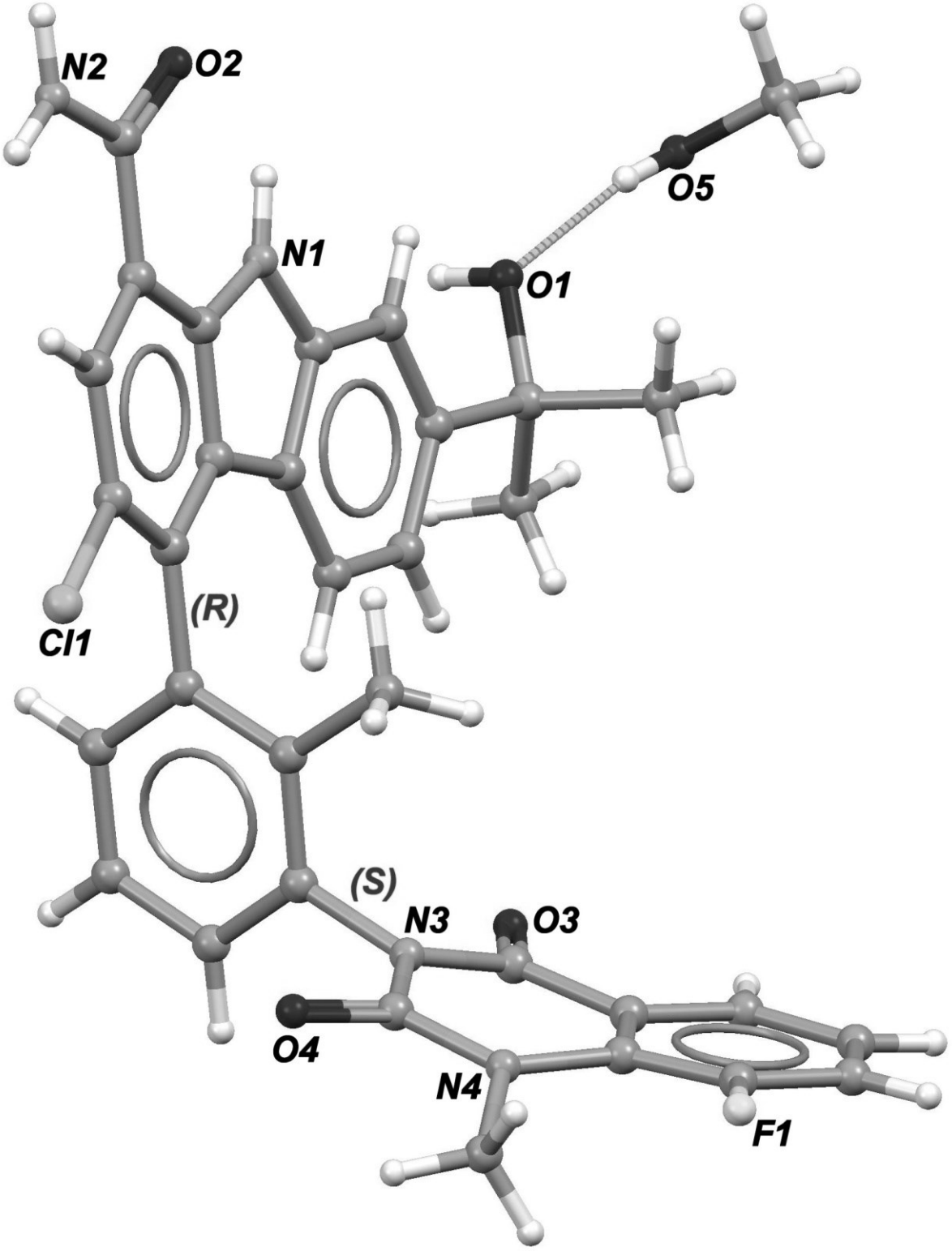


FIG. 4

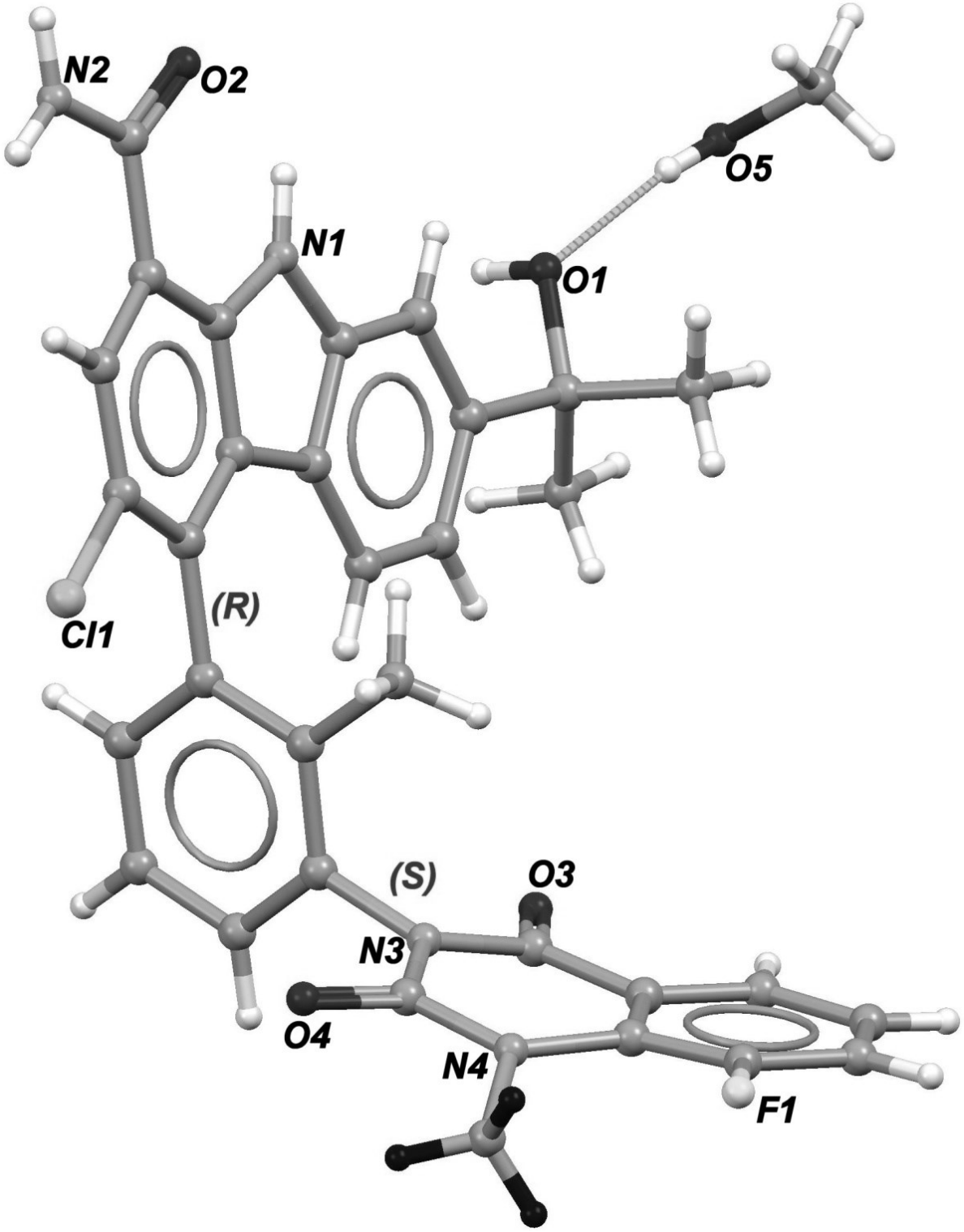


FIG. 5

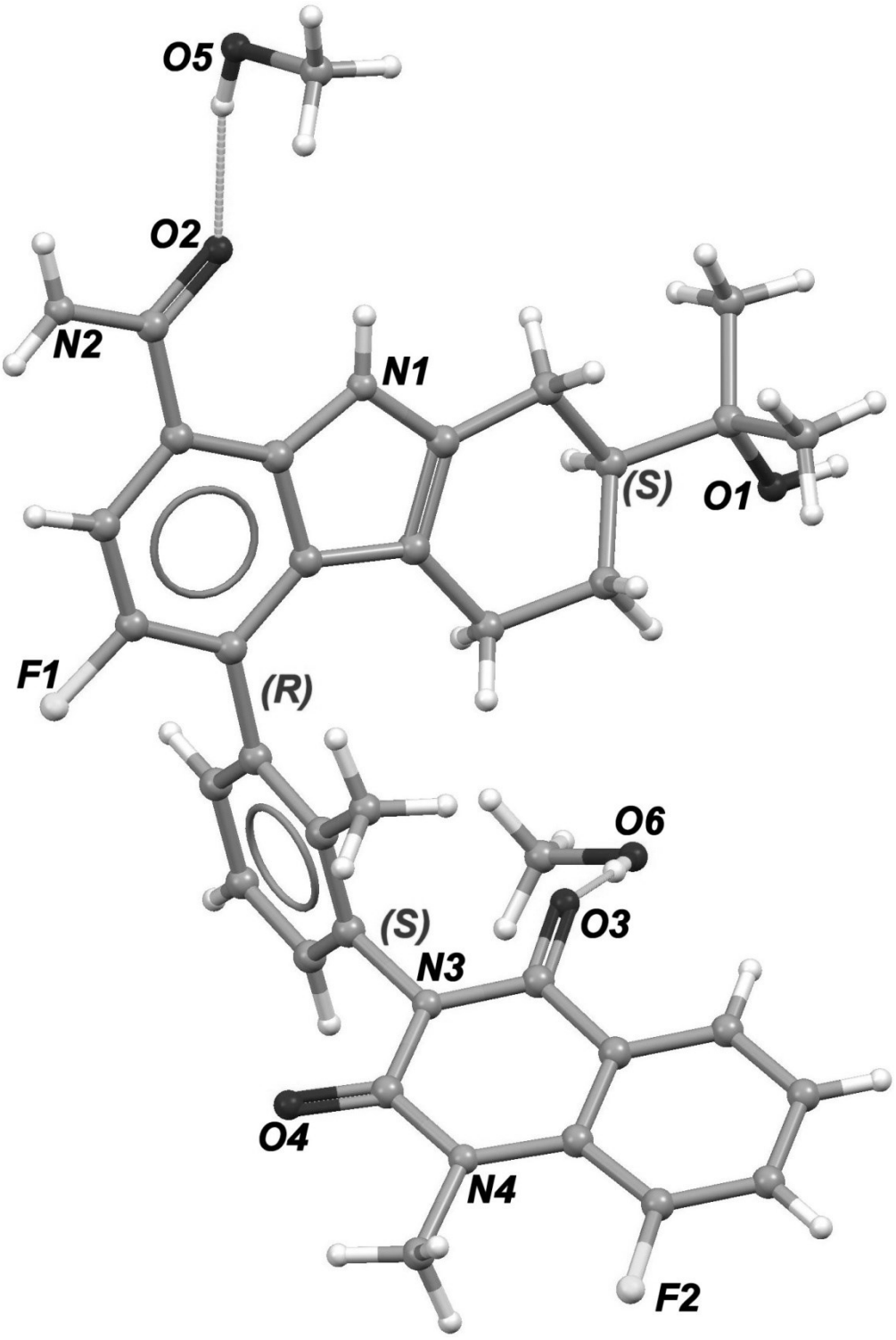
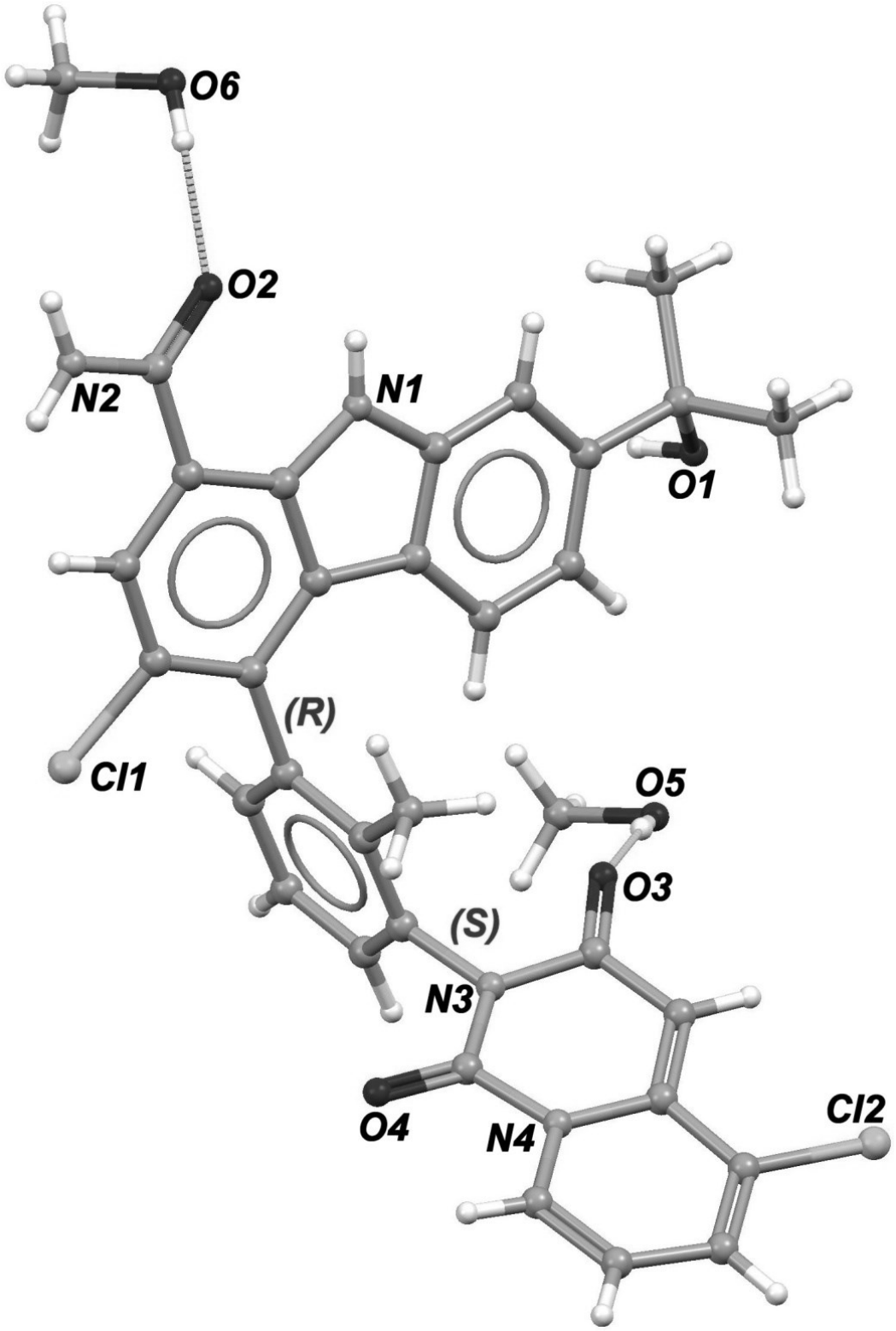


FIG. 6



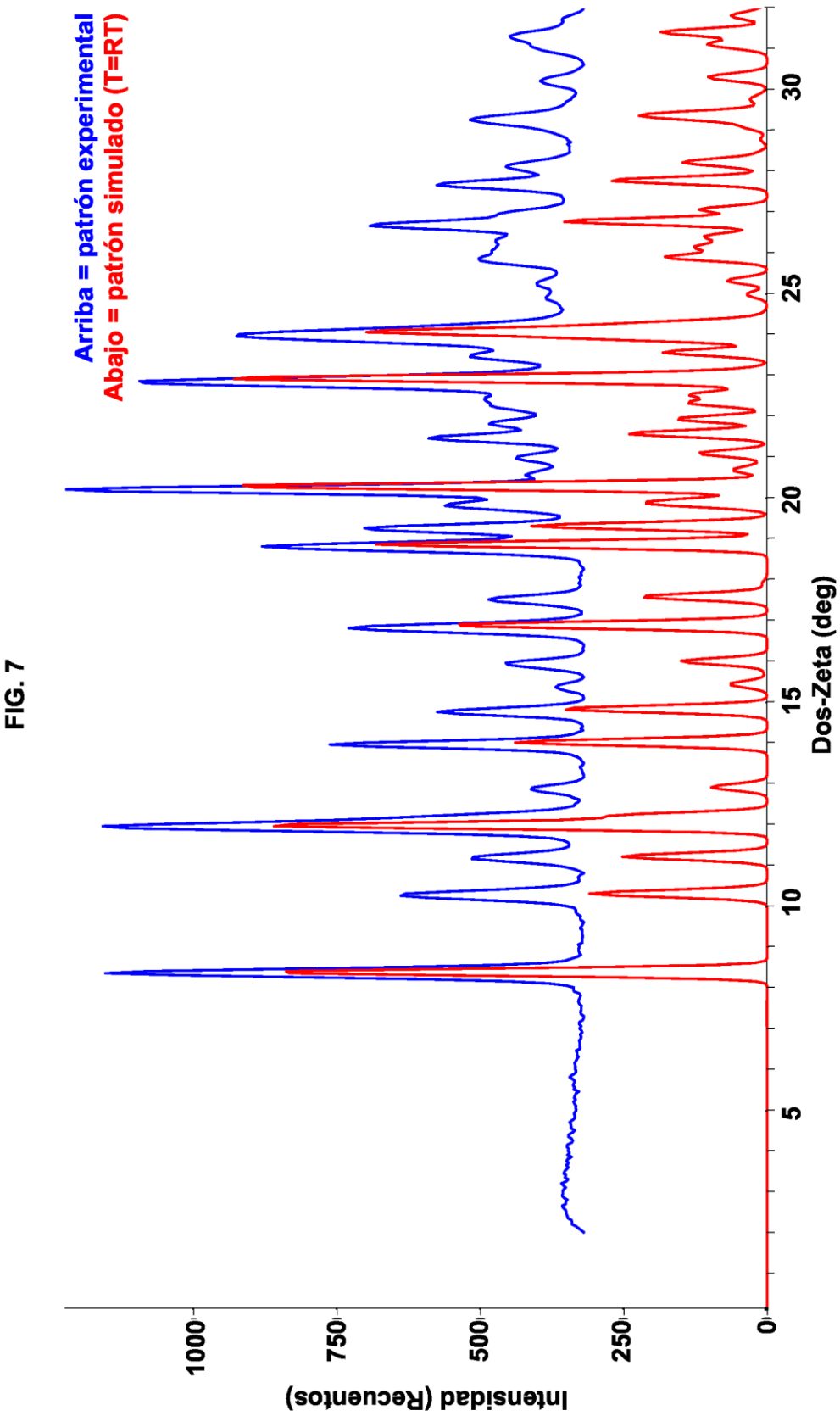
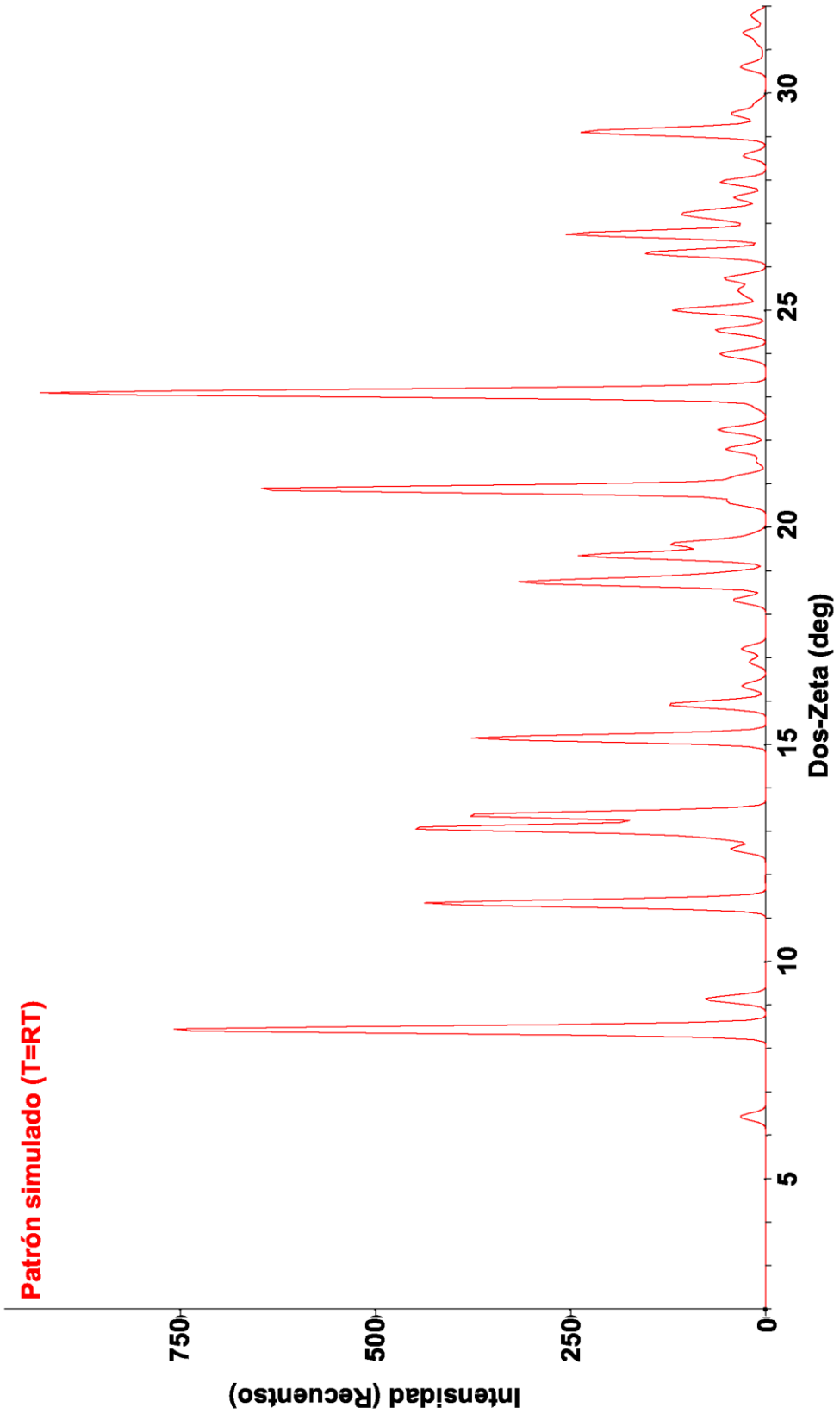

Arriba = patrón experimental
Abajo = patrón simulado (T=RT)
Intensidad (Recuentos)
0
250
500
750
1000
Dos-Zeta (deg)
5
10
15
20
25
30

FIG. 7

FIG. 8


Patrón simulado (T=RT)
Intensidad (Recuentos)
0
250
500
750
5
10
15
20
25
30
Dos-Zeta (deg)

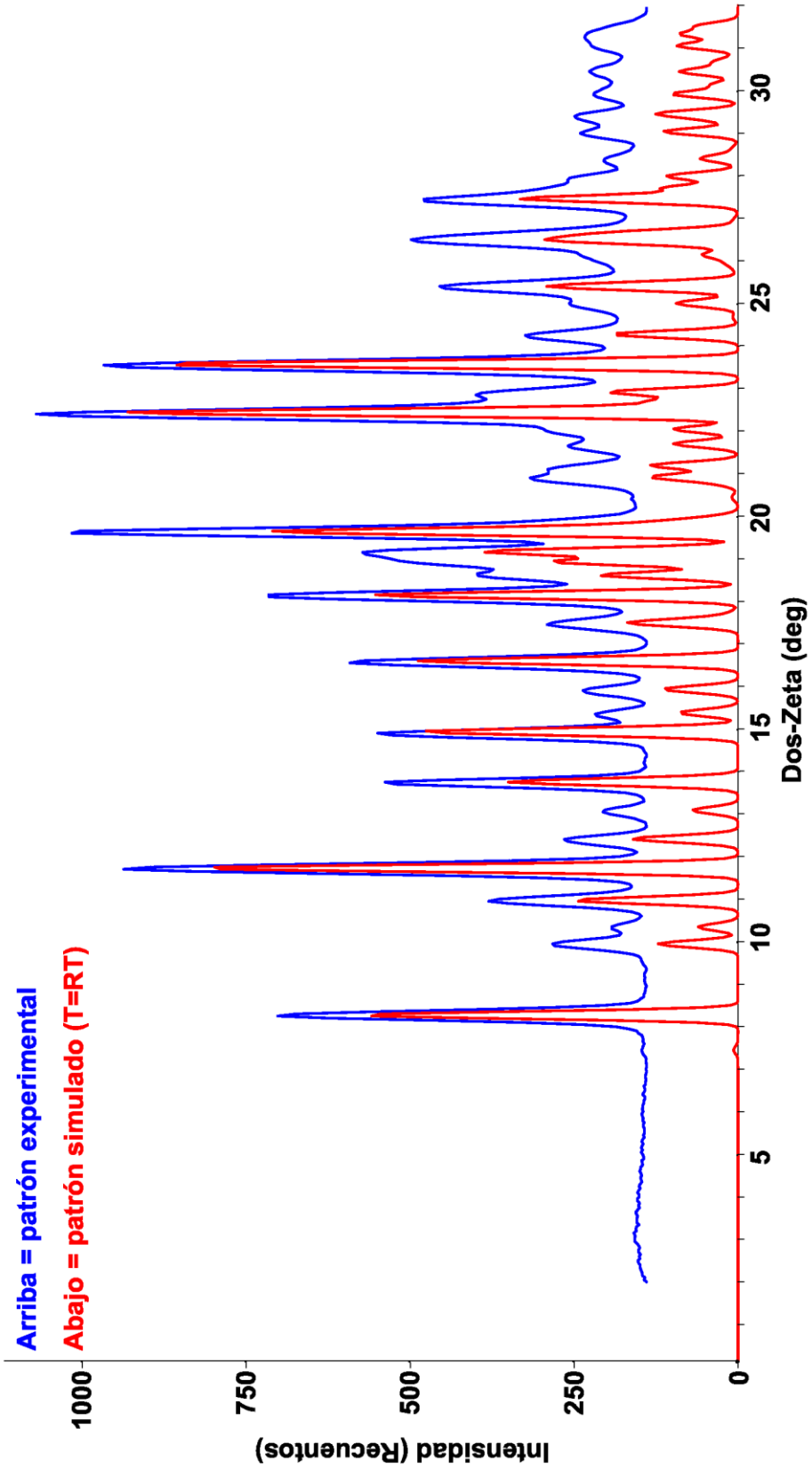
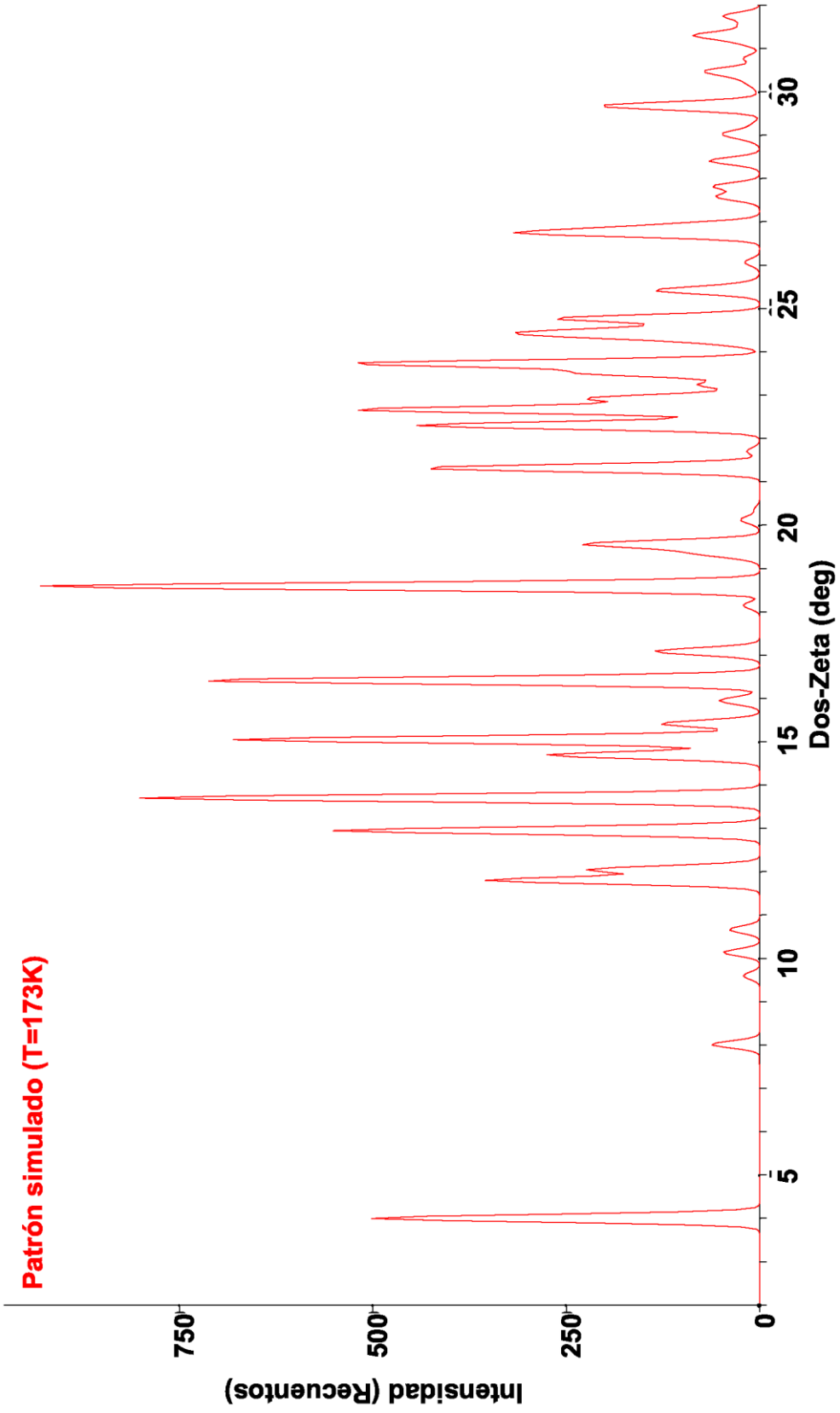

Arriba = patrón experimental
Abajo = patrón simulado (T=RT)
Intensidad (Recuentos)
0
250
500
750
1000
5
10
15
20
25
30
Dos-Zeta (deg)

FIG. 9

FIG. 10


Patrón simulado (T=173K)
Intensidad (Recuentos)
0
250
500
750
5
10
15
20
25
30
Dos-Zeta (deg)

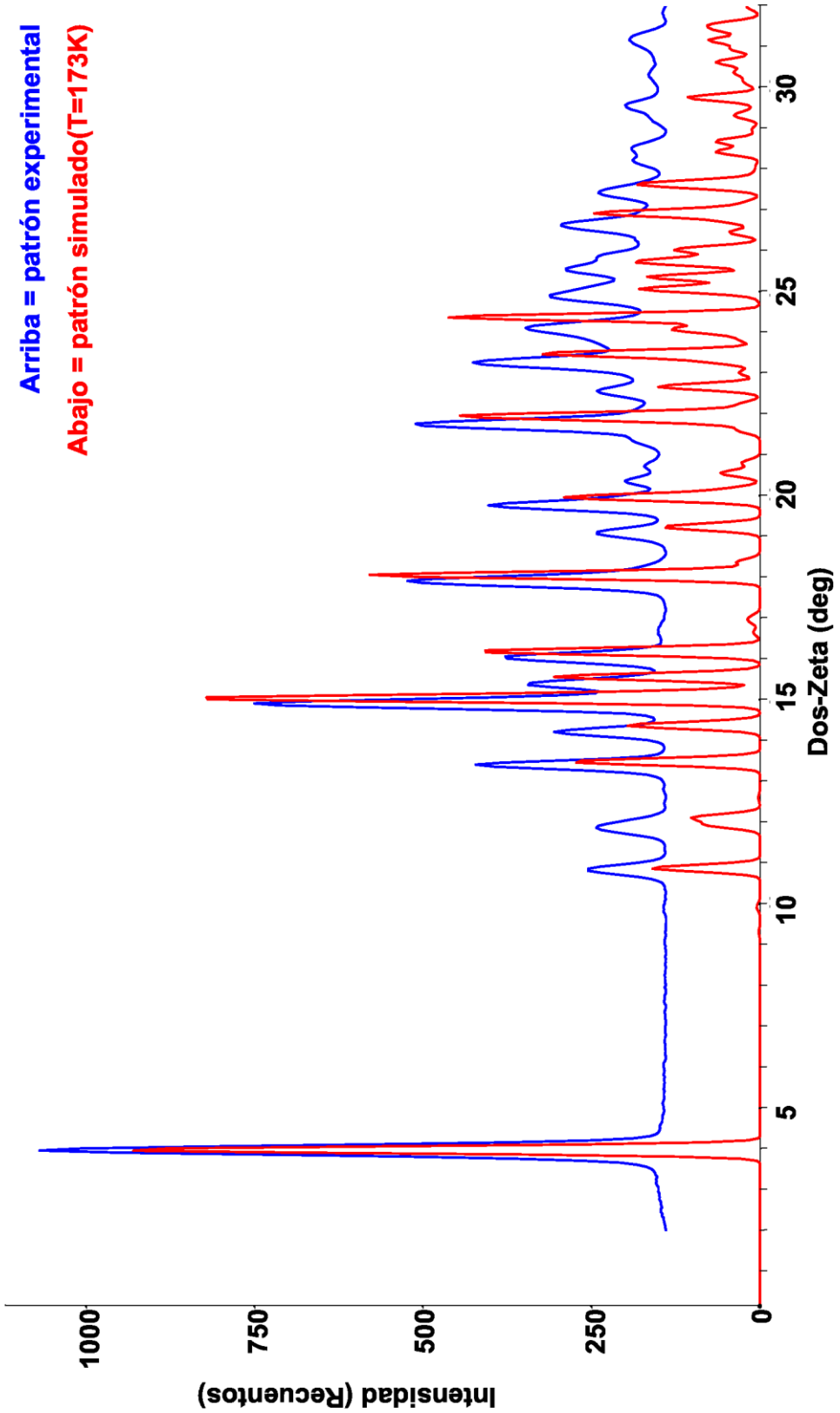
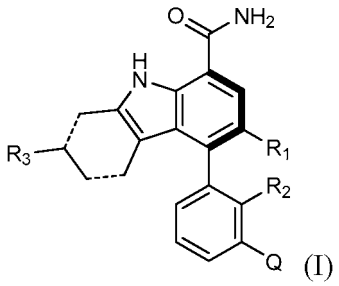

Arriba = patrón experimental
Abajo = patrón simulado(T=173K)
Intensidad (Recuentos)
0
250
500
750
1000
5
10
15
20
25
30
Dos-Zeta (deg)

FIG. 11

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la Fórmula (I):

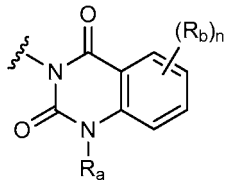


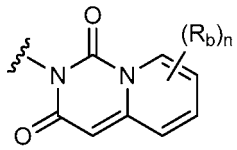
(I)

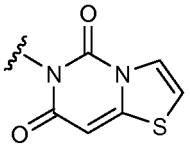
en donde:

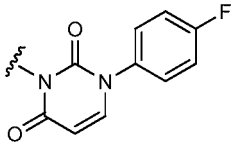
las dos líneas punteadas representan dos enlaces simples o dos enlaces dobles;

Q es:



, 

, 

, o 

;

R_1 es F, Cl, -CN o $-CH_3$;

R_2 es Cl o $-CH_3$;

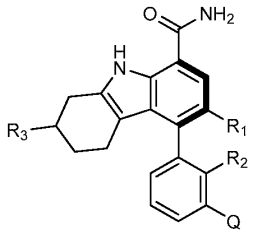
R_3 es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$;

R_a es H o $-CH_3$;

cada R_b es independientemente F, Cl, $-CH_3$ y/o $-OCH_3$; y

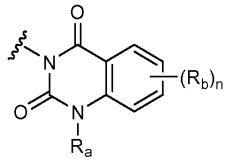
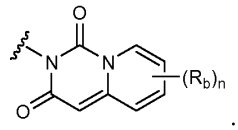
n es cero, 1 ó 2.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IA):

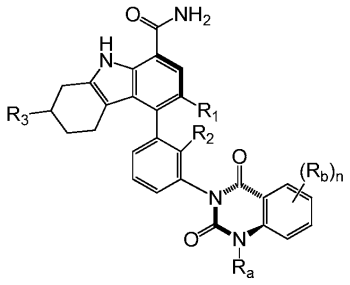


(IA).

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque:

Q es:  o  .

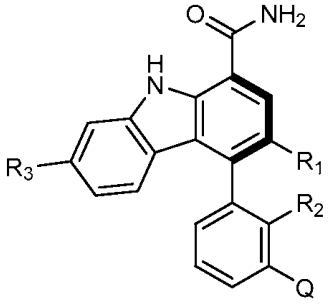
4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IIA-1):



(IIA-1)

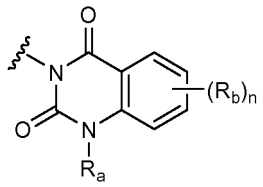
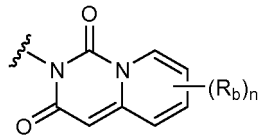
en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IB):

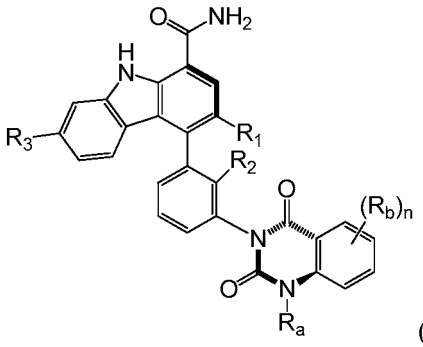


(IB).

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque:

Q es:  o  .

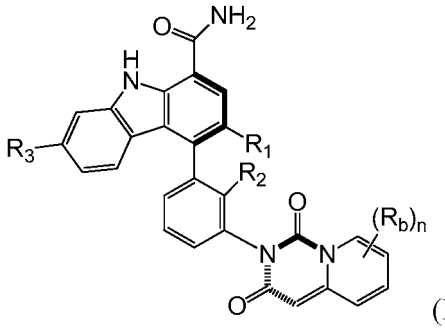
7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-6, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IIB-1):



(IIB-1)

en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-6, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (IIIB-2):



(IIB-2)

en donde R_3 es $-C(CH_3)_2OH$.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

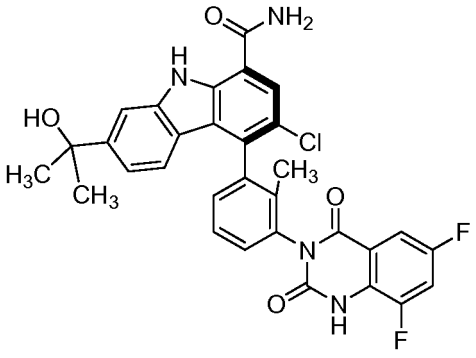
3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (1); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (2); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (3); 3-cloro-4-(R)-(3-(1,8-dimetil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (4); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(R)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (5); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(S)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (6); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (7); 3-cloro-4-(R)-(3-(6-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (8); 3-cloro-4-(R)-(3-(7-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (9); 3-cloro-4-(R)-(3-(6,8-difluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (10); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-

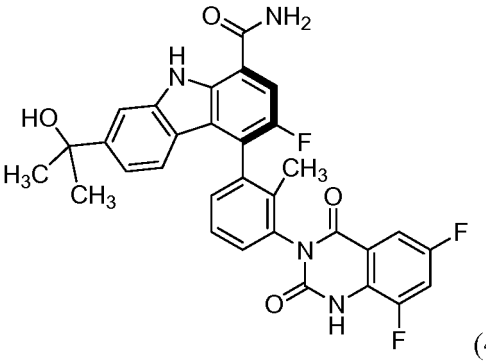
dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (12); 3-cloro-4-(R)-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (13); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (14); 3-ciano-4-(S)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (15 y 16); 3-fluoro-4-(R)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (17); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (18); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (19); 3-fluoro-4-(R)-(3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (20); 3-fluoro-4-(R)-(3-(R)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (21); 3-fluoro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-

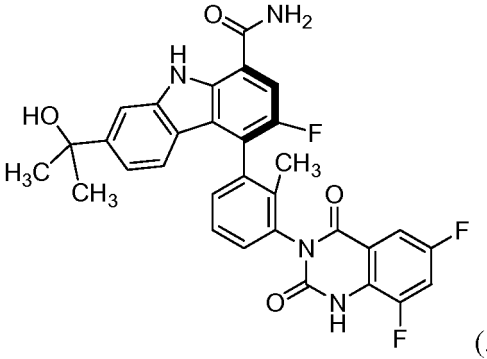
il)-9H-carbazol-1-carboxamida (22); 3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (23); 3-cloro-4-(R)-(3-(3-(4-fluorofenil)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (24); 6-cloro-5-(R)-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (25); 6-cloro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (26); 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(R)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (27); 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (28); 4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-9H-carbazol-1-carboxamida (29); 4-(R)-(3-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (30 y 31); 3-cloro-4-(R)-(3-(R)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (32); 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-

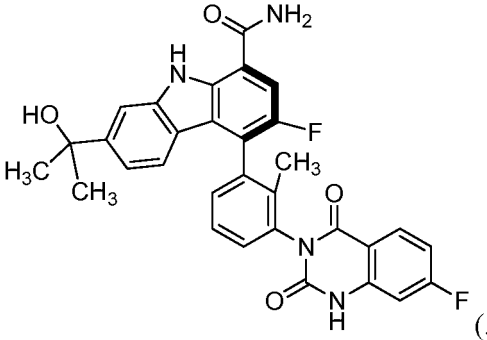
c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (33); 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (34); 3-cloro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (35 y 36); 3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(R)-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c] pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (37); 3-cloro-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-tiazolo[3,2-c]pirimidin-6(7H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (38 y 39); 3-fluoro-4-(R)-(3-(5-fluoro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (40 y 41); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (42); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(R)-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (43); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (44); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(R)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (45); 4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (46); 3-cloro-4-(R)-(2-cloro-3-(8-fluoro-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-

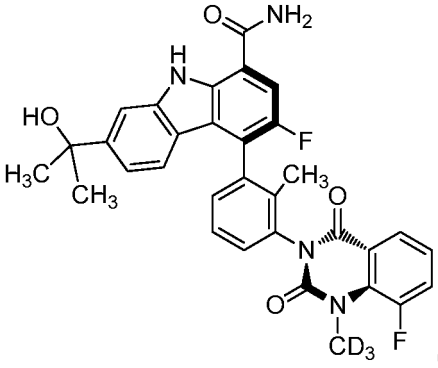
3(4H)-il)fenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (47);

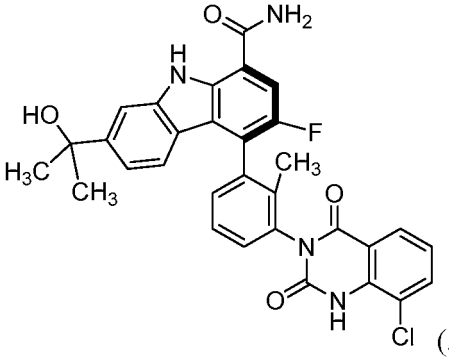

(48);

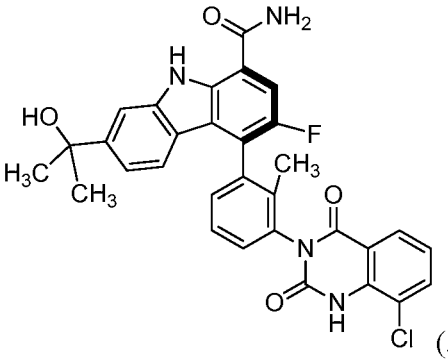

(49);

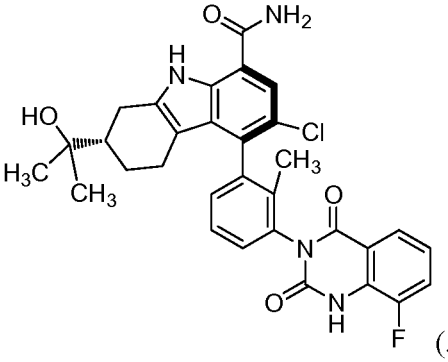

(50);

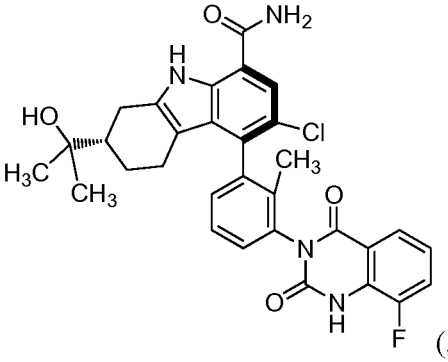

(51);

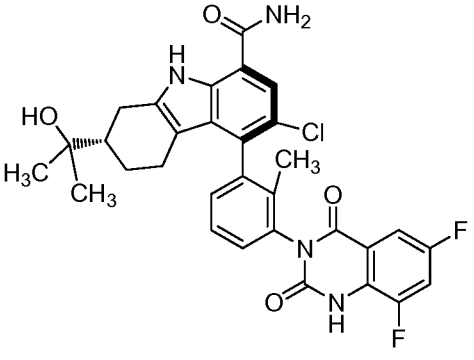

(52);

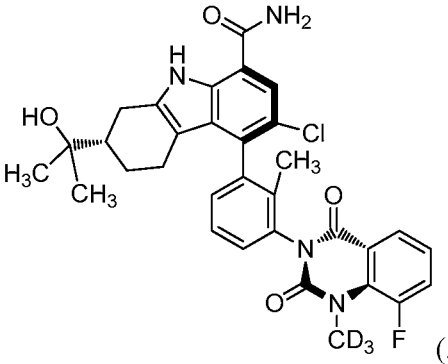

(53);

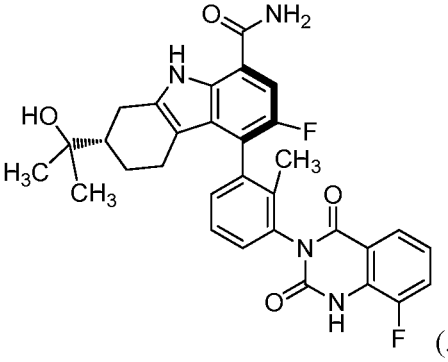

(54);

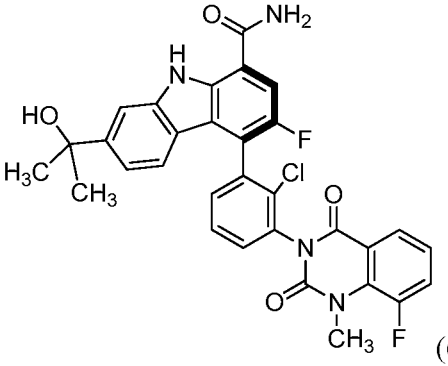

(55);

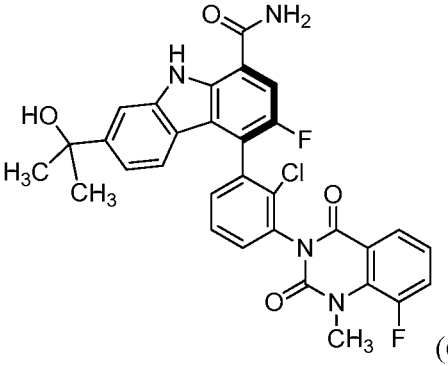

(56);

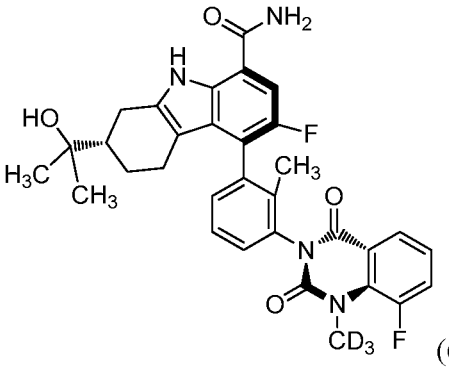

(57);


(58);

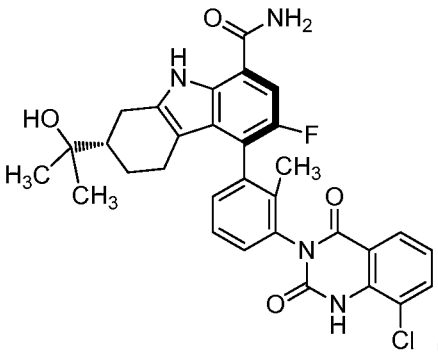

(59);


(60);

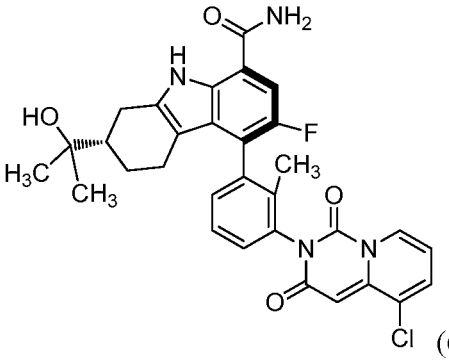

(61);



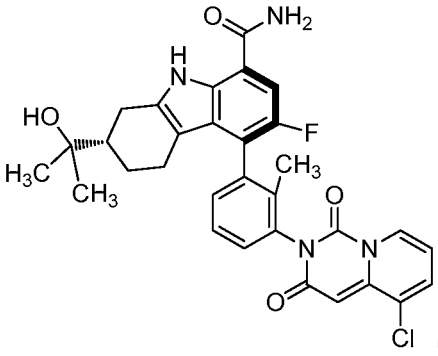
(62);



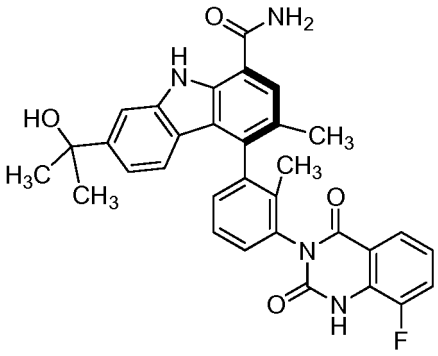
(63);



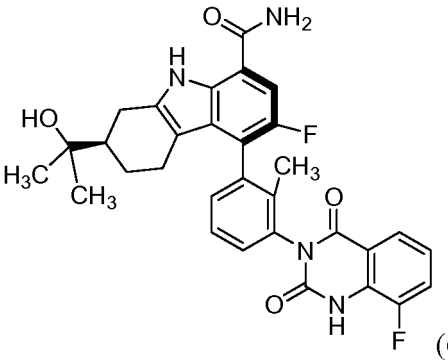
(64);



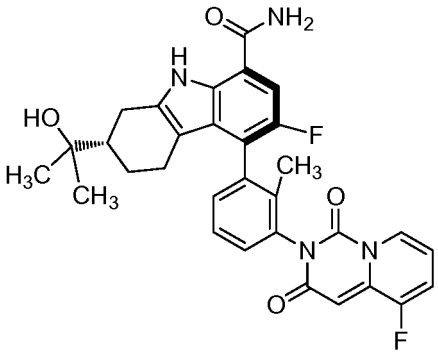
(65);



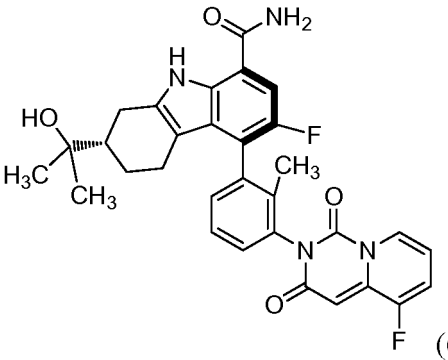
(66);



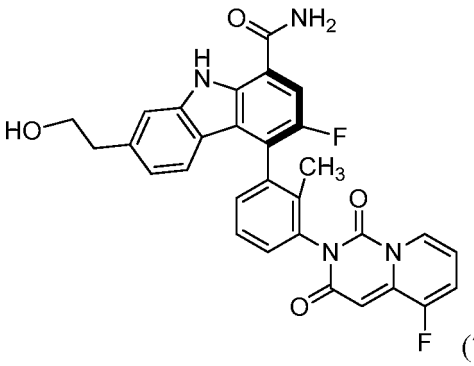
(67);

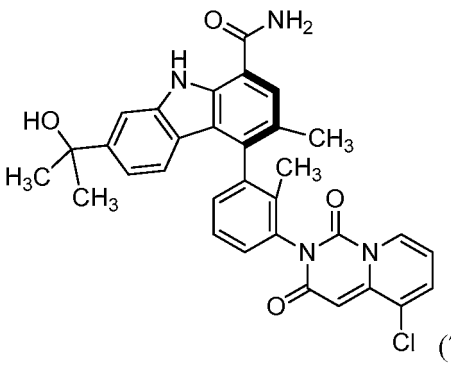


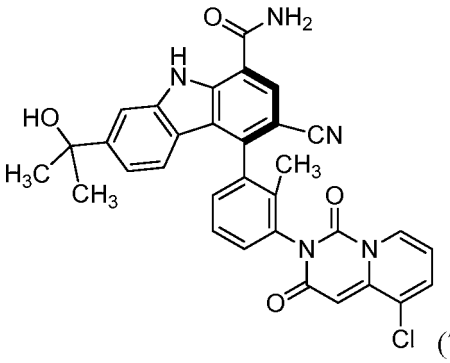
(68);

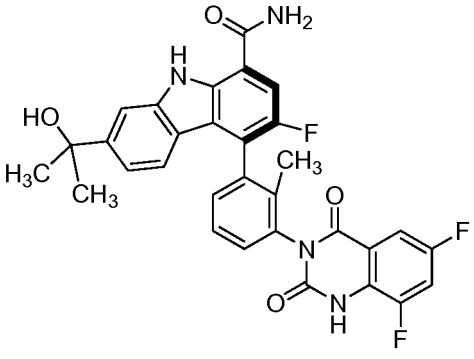


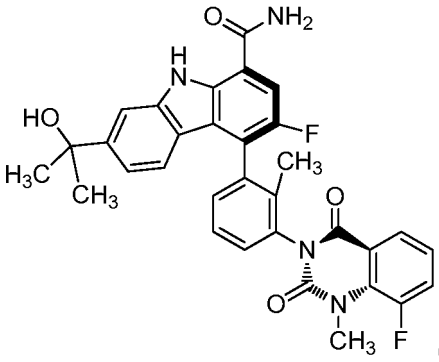
(69);


(70);


(71);


(72);


(73);


(74).

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es: 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

(2) en Forma cristalina M-1; 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11) en Forma cristalina H-1; 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil(d3)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11) en Forma cristalina M-1; 6-fluoro-5-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(S)-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en Forma cristalina M2-1; o 3-cloro-4-(R)-(3-(S)-(5-cloro-1,3-dioxo-1H-pirido[1,2-c]pirimidin-2(3H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (33) en Forma cristalina M2-1.

11. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

12. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para usarse en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica.