INHIBIDORES DE MK2 Y SUS USOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de quinasas MK2. La invención proporciona también composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y métodos de uso de dichas composiciones para el tratamiento de diversos trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto fomentada enfáticamente durante los últimos años debido a una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas vinculadas con las enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de amplios estudios son las proteína quinasas.

[0003] Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una diversidad procesos de transducción de señales dentro de la célula. Se cree que las proteína quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico de 250–300 aminoácidos semejantes. Las quinasas pueden categorizarse en familias según los sustratos que fosforilan (p. ej., proteína–tirosina, proteína–serina/treonina, lípidos, etc.).

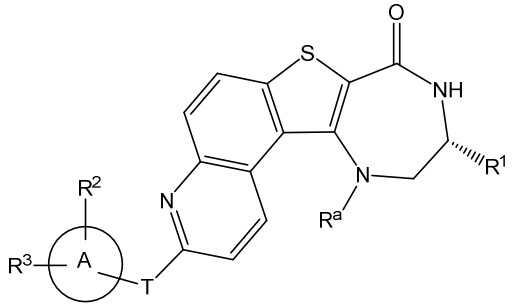
[0004] La proteína quinasa 2 activada por proteína quinasa activada por mitógeno (MAPKAP, KAP K2 o MK2) media múltiples respuestas celulares que dependen de p38 MAPK. La MK2 es un importante regulador intracelular de la producción de citoquinas, como, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF–α), interleuquina 6 (IL–6) e interferón gamma (IFNγ), los cuales participan

en numerosas enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, p. ej., la artritis reumatoidea y la enfermedad inflamatoria del intestino. La MK2 reside en el núcleo de las células no estimuladas y posteriormente a su estimulación, se produce su translocación hacia el citoplasma y la fosforilación y activación de tuberina y HSP27. La MK2 está implicada también en la insuficiencia cardiaca, la lesión isquémica cerebral, la regulación de la resistencia al estrés y la producción de TNF–α, véase Deak et al., EMBO. 17:4426–4441 (1998); Shi et al., Biol. Chem. 383:1519–1536 (2002); Staklatvala., Curr. Opin. Pharmacol. 4:372–377 (2004), y Shiroto et al., J. Mol. Cardiol. 38:93–97 (2005)).

[0005] Numerosas enfermedades están vinculadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por proteína quinasas según la descripción anterior. Estas enfermedades incluyen, aunque no taxativamente, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Por lo tanto, persiste la necesidad de hallar inhibidores de proteína quinasa útiles como agentes terapéuticos.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0006] Se ha determinado que los compuestos de esta invención y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son eficaces como inhibidores de MK2. Dichos compuestos tienen la fórmula general **I**:



I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada anillo A, T, R^a, R^1, R^2, y R^3, con respecto a la fórmula **I** anterior, corresponde a la definición y descripción dadas en las formas de realización de este documento.

[0007] Los compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar una diversidad de enfermedades, trastornos o estados, vinculados con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por proteína quinasas. Dichas enfermedades, trastornos o estados incluyen aquellos descritos en el presente documento.

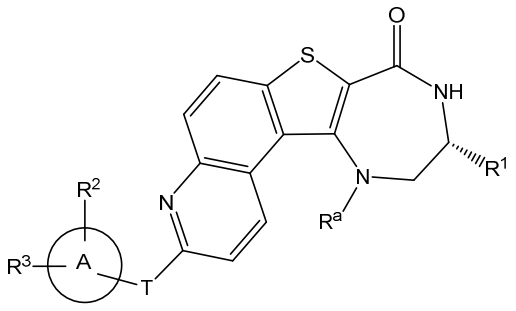
[0008] Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de las quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas quinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción general de compuestos de la invención:

[0009] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona inhibidores irreversibles de MK2. En algunas formas de realización, dichos compuestos incluyen aquellos de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en donde cada variable corresponde a las definiciones y descripciones del presente documento.

[0010] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**:



I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

wl Anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos;

T es un resto bivalente seleccionado de –N(R)–, –O–, –S–, –S(O)–, –SO_2–, –C(S)–, –$Si(R^4)_2$–, –$P(R^5)$–, –$P(O)_2$– o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u –OR;

cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno son tomados en conjunto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^a es hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido;

R^1 es –R o –$(CH_2)_pR^x$;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^x es –CN, –NO_2, halógeno, –OR, –SR, –$N(R)_2$, –$C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –C(O)R, –N(R)C(O)R, –$SO_2N(R)_2$ o –$N(R)SO_2$;

R^2 es halógeno, –CN, –SR^y, –$S(O)R^y$, –SO_2R^y, –OSO_2R^y, –$OC(O)R^y$ u –$OP(O)_2OR^y$;

cada R^y es seleccionado, de modo independiente, de alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, –CN, $–NO_2$, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–O–Cy$, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–N(R)–Cy$ o $–(CH_2)_m–Cy$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, –OR, alifático $C_{1–6}$, anillo fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^5 es, de modo independiente, –OR, alifático $C_{1–6}$, fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada uno de m y n es, de modo independiente, 0–4; y

cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo heterocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tienen 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

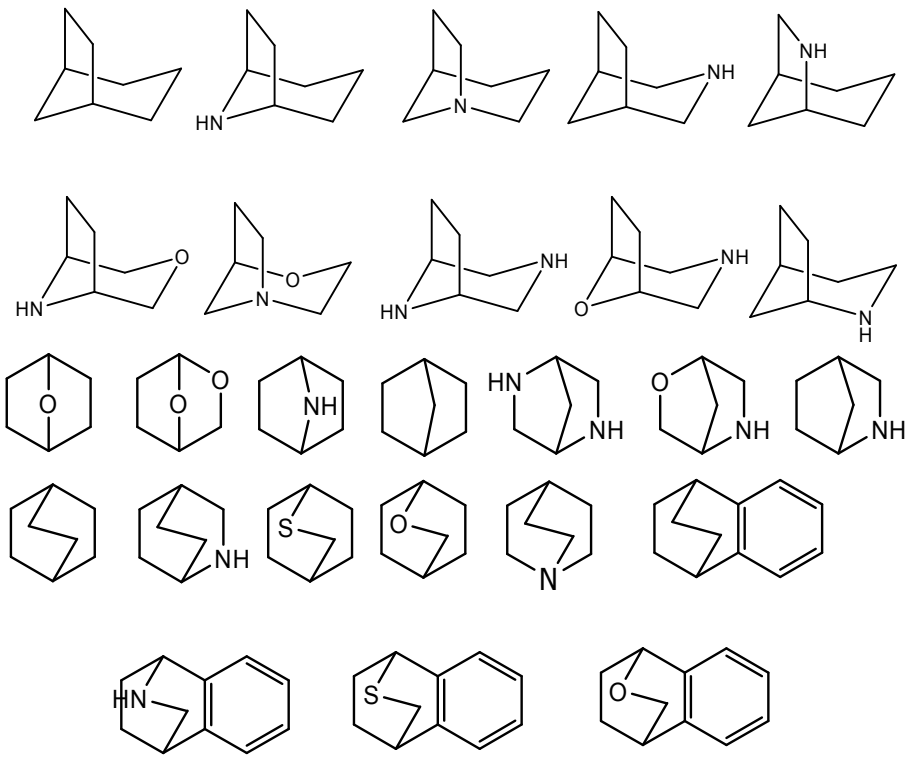
2. Compuestos y definiciones:

[0011] Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos anteriormente de manera general y se ilustran adicionalmente mediante clases, subclases y especies reveladas en el presente documento. Según se usan en el presente documento, rigen las definiciones siguientes salvo que se indique de otro modo. A los fines de esta invención, se identifican los elementos químicos de conformidad con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Adicionalmente, se describen los principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia.

[0012] El término "alifático" o "grupo alifático", según se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que es completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación o un hidrocarburo monocíclico o un hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero el cual no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "carbocíclico", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. Salvo que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1–6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–5 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–4 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización adicionales, los grupos alifáticos contienen 1–3 átomos de carbono alifáticos y, en otras formas de realización adicionales, los grupos alifáticos contienen 1–2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización,

"carbocíclico" (o "cicloalifático" o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3–C_8 que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, grupos lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos alquilo, alquenilo, alquinilo y sus híbridos, como, por ejemplo, (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquilo)alquenilo.

[0013] Según se usa en el presente documento, la expresión "bicíclico en puente" se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclicos, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tienen al menos un puente. Según la definición de IUPAC, un "puente" es una cadena de átomos no ramificada o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo esquelético del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos esqueléticos (excluido el hidrógeno). En algunas formas de realización, un grupo bicíclico en puente tiene 7–12 miembros de anillo y 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos grupos bicíclicos en puente se conocen ampliamente en la técnica e incluyen aquellos grupos establecidos más adelante donde cada grupo está conectado al resto de la molécula en cualquier carbono sustituible o átomo de nitrógeno. Salvo que se especifique de otro modo, un grupo bicíclico en puente es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes según se establece para los grupos alifáticos. De manera adicional o alternativa, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico en puente es opcionalmente sustituido. Los bicíclicos en puente ejemplo incluyen:



[0014] La expresión “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo $C_{1–4}$ de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo inferiores de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y ter–butilo.

[0015] La expresión “haloalquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo $C_{1–4}$ de cadena lineal o ramificada sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0016] El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4–dihidro–2*H*–pirrolilo), NH (como en el pirrolidinilo) o NR^+ (como en el pirrolidinilo N–sustituido)).

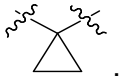
[0017] El término "insaturado", según se usa en el presente documento, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

[0018] Según se usa en el presente documento, la expresión “cadena hidrocarbonada bivalente $C_{1–8}$ (o $C_{1–6}$) saturada o insaturada, lineal o ramificada”,

se refiere a cadenas bivalentes de alquileno, alquenileno y alquinileno que son lineales o ramificadas según se define en el presente documento.

[0019] El término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquileno” es un grupo polimetileno, es decir, $–(CH_2)_n–$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente desde 1 hasta 6, de 1 hasta 4, de 1 hasta 3, desde 1 hasta 2 o desde 2 hasta 3. Una cadena de alquileno sustituida es un grupo de polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno de metileno son reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos más adelante en cuanto a un grupo alifático sustituido.

[0020] El término “alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo que contiene al menos un enlace doble en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos más adelante en relación con un grupo alifático sustituido.

[0021] Según se usa en el presente documento, el término “ciclopropilenilo” se refiere a un grupo bivalente ciclopropilo que tiene la estructura siguiente:  .

[0022] El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

[0023] El término “arilo” usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “arilooxialquilo,” se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse de manera indistinta con el término “anillo de arilo”. En ciertas formas de realización de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos y los grupos ejemplo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, los cuales pueden ser uno o más sustituyentes. Se incluyen también dentro del alcance el término “arilo,” según se usa en el presente documento, un

grupo en el cual se fusiona un anillo aromático con uno o más anillos no aromáticos, como, por ejemplo, indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo y similares.

[0024] Los términos “heteroarilo” y “heteroar–,” usados solos o como parte de un resto de mayor tamaño, p. ej., “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi” se refieren a grupos que tienen 5 a 10 anillos de átomo, preferiblemente 5, 6 ó 9 anillos de átomo; que tienen 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, adicionalmente a átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo ejemplo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, piracinilo, indolicinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, según se usan en el presente documento, incluyen también grupos en los cuales un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los grupos ejemplo incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*–quinolicinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3–b]–1,4–oxazin–3(4H)–ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono– o bicíclico. El término “heteroarilo” puede usarse de manera indistinta con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquiera de los cuales incluyen anillos opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con

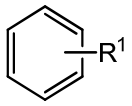
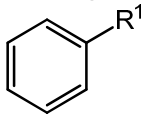
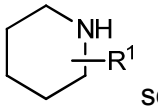
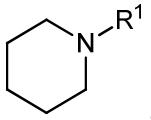
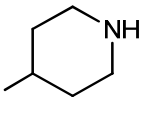
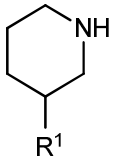
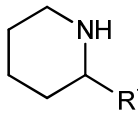
un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo, de modo independiente, son opcionalmente sustituidas.

[0025] Según se usa en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de manera indistinta y se refieren a un resto estable monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico heterocíclico de 7 a 10 miembros que es o bien saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más –preferiblemente uno a cuatro– heteroátomos, según se define anteriormente. Cuando se usa en referencia al anillo de átomo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como 3,4–dihidro–2*H*–pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o $^{+}$NR (como en *N*–sustituido pirrolidinilo).

[0026] Se puede unir un anillo heterocíclico a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que conduzca a una estructura estable y cualquiera de los átomos de anillo puede ser opcionalmente sustituido. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diacepinilo, oxazepinilo, tiacepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “anillo heterociclilo” “grupo heterocíclico” “fracción heterocíclico” y “radical heterocíclico” se usan de manera indistinta en el presente documento e incluyen también grupos en los cuales un anillo heterociclilo se fusiona a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como, por ejemplo, indolinilo, 3*H*–indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión es en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono– o bicíclico. El término “heterocicliloalquilo”

se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo, de modo independiente, son opcionalmente sustituidas.

[0027] Según se usa en el presente documento, la expresión “parcialmente insaturado” se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. Se pretende que la expresión “parcialmente insaturado” abarque los anillos que tienen múltiples sitios de insaturación pero no se pretende incluir restos de arilo o heteroarilo, según la definición dada en el presente documento.

[0028] Según se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos “opcionalmente sustituidos”. En general, el término “sustituido”, precedido o no por el término “opcionalmente”, significa que uno o más hidrógenos del resto designado son reemplazados por un sustituyente adecuado. “Sustituido” se aplica a uno o más hidrógenos que son o bien explícitos o implícitos de la estructura (p. ej.,  se refiere a al menos  ; y  se refiere a al menos  ,   o ). Salvo que se indique de otro modo, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo y, de haber más de una posición en cualquier estructura dada que puede ser sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes concebidos por esta invención son preferiblemente aquellos que se obtienen de la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, según se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a estados para permitir su producción, detección y, en ciertas formas de realización, su

recuperación, purificación y uso para uno o más fines revelados en el presente documento.

[0029] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son, de modo independiente, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $–O(CH_2)_{0–4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, el cual puede ser sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ el cual puede ser sustituido con R°; –CH=CHPh, el cual puede ser sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$–piridilo el cual puede ser sustituido con R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $–N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $–N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$;

$–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; –C(S)SR°; –SC(S)SR°, $–(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $–C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $–(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $–N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)_2R°$; $–P(O)R°_2$; $–OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)O–$N(R°)_2$; o –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)O–$N(R°)_2$, en donde cada R° puede ser sustituido según se define más adelante y es, de modo independiente, hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $–CH_2$–(anillo heteroarilo de 5–6 miembros) o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado de 5–6 miembros, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o, sin importar la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomados en conjunto con sus átomo(s) que intervienen, forman un anillo de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado

o un arilo mono– o bicíclico que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, el cual puede ser sustituido según se define más adelante.

[0030] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos que intervienen), son, de modo independiente, halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, –(haloR•), $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; –O(haloR•), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$,, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)OR• o $–SSR^•$ en donde cada R• es no sustituido o donde esté precedido por “halo” es sustituido únicamente por uno o más halógenos, y es seleccionado, de modo independiente, a partir de un alifático $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado o un arilo que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0031] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen los siguientes: =O (“oxo”), =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$ o $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, en donde cada aparición independiente de R^* es seleccionada de hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ el cual puede ser sustituido según se define más adelante o un anillo arilo no sustituido de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles vecinos de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, en donde cada aparición independiente de R^* es seleccionada de hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ el cual puede ser

sustituido según se define más adelante o un anillo arilo no sustituido de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0032] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $–R^\bullet$, $–(haloR^\bullet)$, –OH, $–OR^\bullet$, $–O(haloR^\bullet)$, –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet{}_2$ o $–NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ es no sustituido o donde esté precedido por “halo” es sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es, de modo independiente, alifático $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0033] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen $–R^\dagger$, $–NR^\dagger{}_2$, $–C(O)R^\dagger$, $–C(O)OR^\dagger$, $–C(O)C(O)R^\dagger$, $–C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $–S(O)_2R^\dagger$, $–S(O)_2NR^\dagger{}_2$, $–C(S)NR^\dagger{}_2$, $–C(NH)NR^\dagger{}_2$, o $–N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es, de modo independiente, hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ el cual puede ser sustituido según se define más adelante, no sustituido –OPh o un anillo arilo no sustituido de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o, sin importar la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^\dagger$, tomadas junto con su(s) átomo(s) que intervienen forman un anillo arilo no sustituido de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado mono– o bicíclico que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0034] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\dagger$ son, de modo independiente, halógeno, $R^\bullet$, $–(haloR^\bullet)$, –OH, $–OR^\bullet$, $–O(haloR^\bullet)$, –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet{}_2$, o $–NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ es no sustituido o donde es precedido por “halo” es sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es, de modo independiente, alifático $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ o

un anillo arilo 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tienen 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0035] Según se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son adecuadas, de acuerdo con el criterio médico, para ser usadas en contacto con tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación razonable beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen ampliamente en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables detalladamente en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, incorporado al presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases adecuados inorgánicos y orgánicos. Son ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables, las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácidobromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos de la tecnología como, por ejemplo, intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2–naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato,

pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilopropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

[0036] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(C_{1-4}alquilo)_4$. Las sales representativas de metal alcalino o de metal alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y otras semejantes. Las sales adicionales farmacéuticamente aceptables incluyen, según corresponda, amonio, amonio cuaternario y cationes amina no tóxicos formados con contraiones como, por ejemplo, haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0037] Salvo que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S por cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. En consecuencia, isómeros estereoquímicos simples, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Salvo que se indique de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, salvo que se indique de otro modo, las estructures representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C– o ^{14}C– están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles,

por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en pruebas biológicas o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En ciertas formas de realización, una fracción de ojiva, anillo $A(R^2)(R^3)$, de un compuesto proporcionado comprende uno o más átomos de deuterio.

[0038] Las combinaciones de sustituyentes y variables concebidos por esta invención son únicamente aquellas que conducen a la formación de compuestos estables. El término “estable”, según se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir la fabricación y el cual mantiene la integridad del compuesto durante un período para ser útiles a los fines detallados en el presente documento (p. ej., la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

[0039] La mención de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de aquella variable como cualquier grupo solo o una combinación de grupos mencionados. La mención de una forma de realización correspondiente a una variable en el presente documento incluye aquella forma de realización como cualquier forma de realización sola o combinada con cualesquiera otras formas de realización o porciones de las mismas.

[0040] La expresión “muestra biológica”, según se usa en el presente documento, incluye, no taxativamente, cultivos celulares o sus extractos; el material obtenido sometido a biopsia de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos. La inhibición de actividad de una proteína quinasa, por ejemplo, MK2 o un mutante del mismo, en una muestra biológica es útil para una diversidad de propósitos conocidos para el experto en la técnica. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, aunque no taxativamente, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos y pruebas biológicas.

[0041] Según se usa en el presente documento, una “enfermedad o trastorno vinculado con MK2” o, de manera alternativa, “una enfermedad o trastorno mediado por MK2” significa cualquier enfermedad u otra condición nociva en la cual se sabe o sospecha que MK2 o un mutante del mismo juega un papel.

[0042] El término “sujeto”, según se usa en el presente documento, significa un mamífero e incluye sujetos humanos y animales, como, por ejemplo, animales domésticos (p. ej., caballos, perros, gatos, etc.). Los términos “sujeto” y “paciente” se usan de manera indistinta. En algunas formas de realización, el “paciente” o “sujeto” significa un animal, preferiblemente un mamífero y, más preferiblemente, un ser humano.

[0043] La expresión “portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el cual está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no taxativamente, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como, por ejemplo, albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras como, por ejemplo, fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales, mezclas de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como, por ejemplo, sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno de disodio, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, pirrolidona de polivinilo, sustancias con base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno–polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. La cantidad de compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales de portador para producir una composición en una forma de dosis sencilla varía dependiendo del anfitrión tratado, el modo de

administración particular, etc. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas se formulan de manera que una dosis de entre 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg o aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, y preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal/día del sujeto del inhibidor puede administrarse a un paciente que recibe estas composiciones para obtener el efecto terapéutico deseado. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

[0044] La expresión “forma de dosis unitaria” según se usa en el presente documento se refiere a una unidad discreta físicamente de un compuesto proporcionado y/o composiciones del mismo apropiadas para el sujeto a tratar. Sin embargo, cabe entender que el uso diario total del agente activo (es decir, compuestos y composiciones de la presente invención) se decide de acuerdo con el médico tratante según el criterio médico cabal. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto particular (es decir, el paciente) u organismo depende de una diversidad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del agente activo específico utilizado; la composición específica utilizada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; hora de administración, ruta de administración y velocidad de excreción del agente activo específico utilizado; duración del tratamiento; y factores semejantes ampliamente conocidos en las artes médicas.

[0045] El término "parenteral" según se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

[0046] Según se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de una sustancia (*p. ej.,* un agente

terapéutico, composición, y/o formulación) que provoca una respuesta biológica deseada. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia es una cantidad que es suficiente, cuando se administra como aporte de un régimen de dosificación a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno y/o estado, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retardar la aparición de la enfermedad, trastorno y/o estado. Como podrán apreciar los expertos en la técnica, la cantidad eficaz de una sustancia puede variar dependiendo de factores como punto final biológico deseado, la sustancia a distribuir, la célula o tejido meta, *etc.* Por ejemplo, la cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en una formulación para tratar una enfermedad, trastorno y/o estado es la cantidad que alivia, mejora, libera, inhibe, previene, retarda las manifestaciones, reduce la gravedad y/o la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno y/o estado. En algunas formas de realización, una “cantidad terapéuticamente eficaz” es al menos una cantidad mínima de un compuesto o composición contemplada que contiene un compuesto proporcionado, el cual es suficiente para el tratamiento de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno mediado por MK2.

[0047] Según se usa en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y “tratamiento de” se refieren a aliviar, inhibir, retardar la aparición, prevenir, mejorar y/o liberar de manera parcial o completa un trastorno o estado o uno o más síntomas del trastorno o estado, según se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento puede administrarse después del desarrollo de uno o más síntomas. En algunas formas de realización, el término “tratamiento” incluye la prevención o detención del avance de una enfermedad o trastorno. En otras formas de realización, el tratamiento puede ser administrado en ausencia de los síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la apariciones de los síntomas

(p. ej., a la luz de una historia de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento puede continuarse también después de la eliminación de los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia. Por ende, en algunas formas de realización, el término "tratamiento" incluye la prevención de la recidiva o recurrencia de una enfermedad o trastorno.

[0048] Según se usa en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une y/o inhibe la proteína quinasa meta, MK2, con una afinidad medible. En ciertas formas de realización, un inhibidor tiene un valor IC_{50} y/o de unión inferior a aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 10 nM.

[0049] Los términos "afinidad medible" e "inhibe de manera medible" según se usa en el presente documento, significa un cambio medible de la actividad de MK2 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención o composición de la misma y MK2, y una muestra equivalente que comprende MK2, en ausencia de dicho compuesto o su composición.

[0050] Según se usa en el presente documento, el término "irreversible" o "inhibidor irreversible" se refiere a un inhibidor (es decir, un compuesto) que es capaz de unirse de manera covalente a una quinasa de una manera sustancialmente no reversible. Es decir, en tanto que un inhibidor reversible puede unirse a una quinasa (pero en general no puede formar una unión covalente con la misma) y, en consecuencia, puede terminar disociándose de la quinasa, un inhibidor irreversible permanecerá sustancialmente unido a una quinasa una vez ocurrida la formación de unión covalente. Los inhibidores irreversibles usualmente muestran dependencia temporal, en virtud de lo cual el grado de inhibición incrementa con el tiempo durante el cual el inhibidor está en

contacto con la enzima. En ciertas formas de realización, un inhibidor irreversible permanecerá sustancialmente unido a una quinasa una vez que la formación de la unión covalente ha ocurrido y permanecerá unido durante un período que excede la vida de la proteína.

[0051] Los métodos para identificar si un compuesto está actuando como un inhibidor irreversible son conocidos entre los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen, aunque no taxativamente, el análisis cinético de enzimas del perfil de inhibición del compuesto con una quinasa, el uso de espectrometría de masas de la meta del fármaco de proteína modificado en presencia del compuesto inhibidor, exposición discontinua, denominada también experimentos “de lavado” y el uso de marcado, como, por ejemplo, un inhibidor marcado radiactivamente, para mostrar la modificación covalente de la enzima, así como otros métodos conocidos entre los expertos en la técnica.

[0052] Según se usa en el presente documento, el término “resistencia a fármaco” se refiere a cambios en la secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje que codifica una proteína seleccionada como meta, y/o la secuencia de aminoácidos de la proteína meta y/o la secuencia de aminoácidos de otra proteína, la cual cambia, disminuye o elimina el efecto inhibidor del inhibidor sobre la proteína meta. Sin intención de regirse por una teoría en particular, se cree que ciertos compuestos de la presente invención –es decir, compuestos que son inhibidores irreversibles de quinasa– pueden ser inhibidores eficaces de formas resistentes a fármacos de proteína quinasas.

3. Descripción de formas de realización de ejemplo:

[0053] Según se describe en el presente documento, la presente invención proporciona inhibidores irreversibles de MK2 quinasa. Sin intención de regirse por una teoría, se cree que los compuestos de la invención comprenden una fracción que puede unirse de manera covalente a un residuo clave de cisteína en el

dominio de unión de MK2 quinasa. Dicha fracción se denomina en el presente documento “fracción reactiva”. El experto en la técnica puede apreciar que la MK2 quinasa y sus mutantes tienen un residuo de cisteína en el dominio de uniones. Sin intención de regirse por una teoría en particular, se cree que la proximidad de una fracción reactiva, presente en un inhibidor MK2 dado, con la cisteína de interés, facilita la modificación covalente de dicha cisteína por parte de la fracción reactiva.

[0054] Los residuos de la cisteína de interés pueden ser descritos también mediante una porción de identificación de la secuencia de aminoácidos de MK2 quinasa la cual incluye la cisteína de interés. Por ende, en ciertas formas de realización, Cys140 de MK2 se caracteriza porque Cys140 es la cisteína incluida en la siguiente secuencia de aminoácidos de MK2:

NO. IDENT. SEC. 1:

MLSNSQGQSPPVPFPAPAPPPQPPTPALPHPPAQPPPPPPQQFPQFHVKSGLQI KKNAII

DDYKVTSQVLGLGINGKVLQIFNKRTQEKFALKMLQDCPKARREVELHWRASQC PHIVRIVDVYENLYAGRKCLLIVME**C**LDGGELFSRIQDRGDQDESPUÉS DEEASEIMKSIGEAIQYLHSINIAHRDVKPENLLYTSKRPNAILKLTDFGFAKETTSH NSLTTPCYTPYYVAPEVLGPEKYDKSCDMWSLGVIMYILLCGYPPFYSNHGLAIS PGMKTRIRMGQYEFPNPEWSEVSEEVKMLIRNLLKTEPTQRMTITEFMNHPWIM QSTKVPQTPLHTSRVLKEDKERWEDVKEEMTSALATMRVDYEQIKIKKIEDASNP LLLKRRKKARALEAAALAH.

[0055] En aras de la claridad, se proporciona Cys140 en la secuencia abreviada de aminoácidos más adelante:

NO. IDENT. SEC. 2:

NLYAGRKCLLIVME**C(140)**LDGGELFSRIQDR.

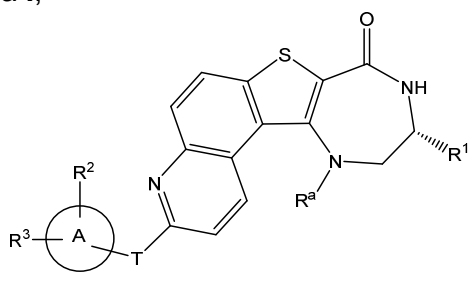
[0056] En ambas secuencias NOS. IDENT. SEC. 1 y 2, la Cisteína 140 es destacada en negrita con subrayado.

[0057] En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención incluyen una fracción reactiva caracterizada por el hecho de que los compuestos proporcionados modifican de manera covalente Cys140 de MK2.

[0058] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención incluyen una fracción reactiva caracterizada por el hecho de que un compuesto de manera covalente modifica un blanco de Cys140 de MK2, en virtud de lo cual se inhibe de manera irreversible la quinasa.

[0059] Por ende, en algunas formas de realización, una fracción reactiva presente en un compuesto inhibidor de MK2 dado es capaz de unirse de manera covalente a un residuo de cisteína en virtud de lo cual inhibe de manera irreversible la enzima. En algunas formas de realización, el residuo de cisteína es Cys140 de MK2. El experto en la técnica puede reconocer que una diversidad de fracciones reactivas, según se definen en el presente documento, son adecuadas para dichas uniones covalentes. Dichas fracciones reactivas incluyen, aunque no taxativamente, aquellas descritas en el presente documento y representadas *infra*.

[0060] De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**,



I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

El Anillo A es un anillo fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tienen 1–3 nitrógenos;

T es un resto bivalente seleccionado de –N(R)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –C(S)–, $–Si(R^4)_2–$, $–P(R^5)–$, $–P(O)_2–$ o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u –OR;

cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido:

dos grupos R en el mismo nitrógeno son tomados en conjunto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^a es hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido;

R^1 es –R o $–(CH_2)_pR^x$;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^x es –CN, $–NO_2$, halógeno, –OR, –SR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –C(O)R, –N(R)C(O)R, $–SO_2N(R)_2$ o $–N(R)SO_2$;

R^2 es halógeno CN, $–SR^y$, $–S(O)R^y$, $–SO_2R^y$, $–OSO_2R^y$, $–OC(O)R^y$, u $–OP(O)_2OR^y$;

cada R^y es seleccionado, de modo independiente, de alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, –CN, $–NO_2$, halogen, –OR, $–N(R)_2$,

$–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–$ Cy, $–(CH_2)_n–O–Cy$, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–N(R)–Cy$, o $–(CH_2)_m–Cy$;

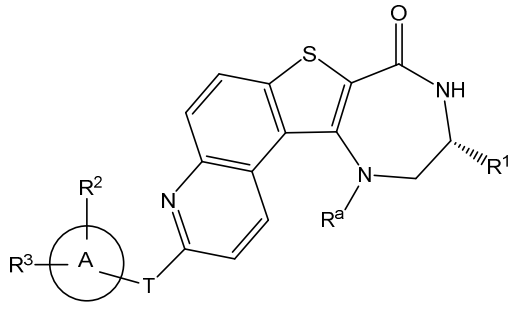
cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, –O, alifático $C_{1–6}$, fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^5 es, de modo independiente, –OR, alifático $C_{1–6}$, un anillo fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada uno de m y n es, de modo independiente, 0–4; y

cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo heterocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0061] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**:



I'

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

El Anillo A es fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–14 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

T es un resto bivalente seleccionado de –N(R)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –C(S)–, $–Si(R^4)_2–$, $–P(R^5)–$, $–P(O)_2–$ o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u –OR;

cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno son tomados en conjunto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^a es hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido;

R^1 es –R o $–(CH_2)_pR^x$;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^x es –CN, $–NO_2$, halogen, –OR, –SR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –C(O)R, –N(R)C(O)R,

$–SO_2N(R)_2$, o $–N(R)SO_2$;

R^2 es halógeno, –CN, $–SR^y$, $–S(O)R^y$, $–SO_2R^y$, $–OSO_2R^y$, $–OC(O)R^y$, u $–OP(O)_2OR^y$;

cada R^y es seleccionado, de modo independiente, de alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, –CN, $–NO_2$, halogen, –OR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, –

O–$(CH_2)_n$–Cy, –$(CH_2)_n$–O–Cy, –$(CH_2)_m$N(R)$_2$, –$(CH_2)_m$OR, –N(R)–Cy, –N(R)–$(CH_2)_n$–Cy, –$(CH_2)_n$–N(R)–Cy, o –$(CH_2)_m$–Cy;

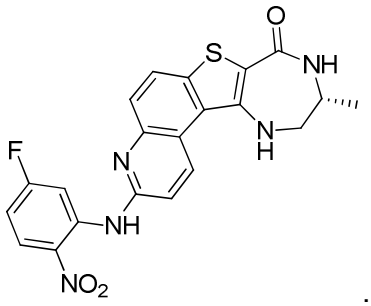
cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, –OR, alifático $C_{1–6}$, un anillo fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tienen 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^5 es, de modo independiente, –OR, alifático $C_{1–6}$, un anillo fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

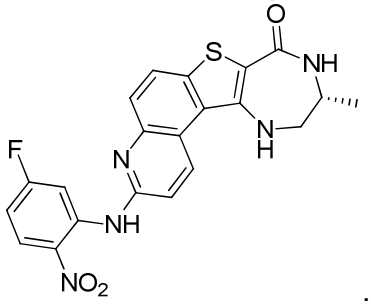
cada de m y n es, de modo independiente, 0–4; y

cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo heterocíclico bicíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0062] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** en donde dicho compuesto es otro diferente a:



[0063] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde dicho compuesto es otro diferente a:



[0064] Según se define en general anteriormente y se explica a todo lo largo de este documento, cada R° es, de modo independiente, hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $–CH_2–$(anillo heteroarilo de 5–6 miembros) o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; $–O(haloR^•)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)$C(O)O^•$, ó $–SSR^•$; o dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización de este tipo, cada $R^•$ es no sustituido o cuando está precedido por "halo" es

sustituido únicamente por uno o más halógenos y es, de modo independiente, seleccionado de alifático $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0065] Según se define anteriormente de manera general, T es un resto bivalente seleccionado de $–N(R)–$, $–O–$, $–S–$, $–S(O)–$, $–SO_2–$, $–C(S)–$, $–Si(R^4)_2–$, $–P(R^5)–$, $–P(O)_2–$ o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u –O, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, T es $–N(R)–$, $–O–$ o $–S–$. En algunas formas de realización, T es $–NH–$. En otras formas de realización, T es $–O–$. En otras formas de realización, T es $–S–$. En algunas formas de realización, T es $–N(R)–$ en donde R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, T es $–N(CH_3)–$. En algunas formas de realización, T es $–N(R)–$ en donde R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$ o $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, T es $–N(R)–$ en donde R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$ o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, T es seleccionado de los restos T presentes en los compuestos representados en la **Tabla 1**, más adelante.

[0066] En algunas formas de realización, T es un resto bivalente seleccionado de $–N(R)–$, $–O–$, $–S–$, $–S(O)–$, $–SO_2–$, $–C(S)–$, $–Si(R^4)_2–$, $–P(R^5)–$, $–P(O)_2–$, un cicloalquileno bivalente de 3–7 miembros o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por halógeno, –R, deuterio, oxo u –O,

en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, T es un cicloalquileno bivalente de 3–7 miembros o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por halógeno, –R, deuterio, oxo u –O, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, T es un cicloalquileno bivalente de 3–7 miembros. En algunas formas de realización, T es ciclopropileno. En algunas formas de realización, T es 1,1–ciclopropileno. En algunas formas de realización, T es una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por halógeno, –R, deuterio, oxo u –O, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, T es $–CF_2–$, $–C(Me)_2–$ o $–CD_2–$.

[0067] Según se define anteriormente de manera general, R^a es hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^a es un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^a es metilo.

[0068] Según se define anteriormente de manera general, R^1 es –R o $–(CH_2)_pR^x$, en donde p es 0, 1, 2 ó 3, y R^x es –CN, $–NO_2$, halógeno, –OR, –SR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –C(O)R, –N(R)C(O)R, $–SO_2N(R)_2$, o $–N(R)SO_2$. En ciertas formas de realización, R^1 es –R, $–CH_2OR$ o $–CH_2N(R)_2$.

[0069] En algunas formas de realización, R^1 es –R, en donde –R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es $–CH_2R^x$, en donde R^x es –O o$–N(R)_2$. En ciertas formas de realización, R^1 es $–CH_2OCH_3$. En algunas formas de realización, R^1 es $–CH_2NH_2$. En algunas formas de realización, R^1 es $–CH_2NHCH_3$. En

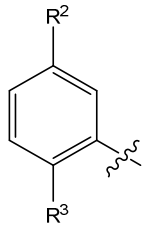
algunas formas de realización, R^1 es $–CH_2N(CH_3)_2$. En ciertas formas de realización, R^1 es $–CH_2OH$. En ciertas formas de realización, R^1 es seleccionado de los restos R^1 presentes en los compuestos representados en la **Tabla 1**, más abajo.

[0070] Según se define anteriormente de manera general, el Anillo A es un anillo fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tienen 1–3 nitrógenos. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–14 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el anillo A es fenilo. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo bicíclico de 8–14 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0071] En ciertas formas de realización, el Anillo A es fenilo y R^3 es un grupo de atracción de electrones. El experto en la técnica podrá reconocer que ciertas fracciones abarcadas por la definición de R^3 son grupos de atracción de electrones. Por ende, en algunas formas de realización, el Anillo A es fenilo y R^3 son seleccionados de $–CN$, $–NO_2$, halógeno, $–C(O)N(R)_2$, $–C(O)OR$, $–Cy$, $–C(O)N(R)–Cy$ o $–C(O)–Cy$. En algunas formas de realización, el anillo A es fenilo y R^3 es seleccionado de $–CN$, halógeno, $–C(O)N(R)_2$, $–C(O)OR$, $–Cy$, $–C(O)N(R)–Cy$ o $–C(O)–Cy$. En ciertas formas de realización, el anillo A es fenilo y R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, $–CN$, $–NO_2$, halógeno, $–OR$, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, $–C(O)OR$, $–Cy$, $–C(O)N(R)–Cy$, $–C(O)–Cy$, $–O–Cy$, $–O–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–O–Cy$, $–N(R)–Cy$, $–N(R)–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–N(R)–Cy$ o $–(CH_2)_m–Cy$. En ciertas formas de realización, el Anillo A es fenilo y R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, $–CN$, halógeno, $–OR$, $–N(R)_2$, –

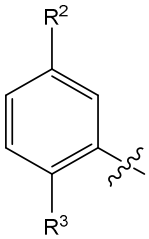
$C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–O–Cy$, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–N(R)–Cy$ o $–(CH_2)_m–Cy$. En ciertas formas de realización, el Anillo A es fenilo y R^3 son seleccionados de –CN, $–NO_2$ o halógeno. En ciertas formas de realización, el Anillo A es fenilo y R^3 es seleccionado de –CN o halógeno.

[0072] En algunas formas de realización, el anillo A es fenilo y R^2 está en una posición meta del anillo de fenilo Y R^3 está en una posición orto del anillo de fenilo. En algunas formas de realización, el Anillo A es:

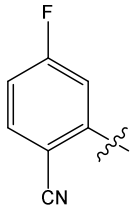


en donde R^2 es según se define anteriormente y en el presente documento y R^3 es un grupo de atracción de electrones y en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo A a T.

[0073] En algunas formas de realización, el Anillo A es:



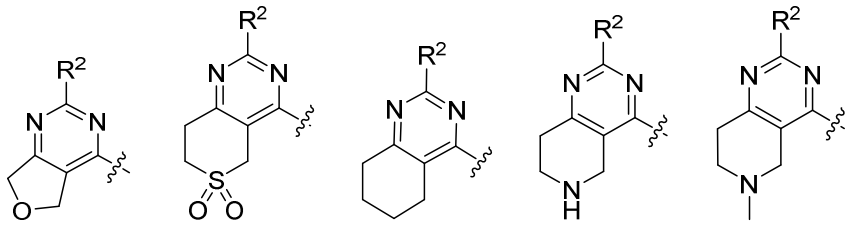
en donde R^2 es halógeno y R^3 es –CN y en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo A a T.

[0074] En algunas formas de realización, el Anillo A es 

en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo A a T.

[0075] En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1–3 nitrógenos. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos. En algunas formas de realización, el Anillo A es piridilo. En algunas formas de realización, el Anillo A es pirimidinilo. En algunas formas de realización, el Anillo A es piridazinilo. En algunas formas de realización, el Anillo A es piracinilo. En algunas formas de realización el Anillo A es triazinilo.

[0076] En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo bicíclico de 8–14 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo bicíclico de 9–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo bicíclico de 9–10 miembros que tiene 2–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es seleccionado entre:



[0077] Según se define anteriormente de manera general, R^2 es halógeno, –CN, $–SR^y$, $–S(O)R^y$, $–SO_2R^y$, $–OSO_2R^y$, $–OC(O)R^y$ u $–OP(O)_2OR^y$, en donde cada R^y se selecciona, de modo independiente, de alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. El experto en la técnica podrá reconocer que los restos abarcadas por la definición de R^2 son grupos salientes. Los grupos salientes se conocen ampliamente en la técnica, p. ej., véase, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4th Ed., pp. 351–357, John Wiley and

Sons, N.Y. (1992). En algunas formas de realización, R^2 es halógeno. En algunas formas de realización, R^2 es fluoro. En ciertas formas de realización, R^2 es cloro. En algunas formas de realización, R^2 es $–SR^y$ o $–SO_2R^y$. En algunas formas de realización, R^2 es $–SR^y$ o $–SO_2R^y$ y R^y es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es $–SCH_3$ o $–SO_2CH_3$. En algunas formas de realización, R^2 es seleccionado de los restos presentes R^2 en los compuestos representados en la **Tabla 1**, más abajo.

[0078] Según se define anteriormente de manera general, R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, –CN, $–NO_2$, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–O–Cy$, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–N(R)–Cy$ o $–(CH_2)_m–Cy$ en donde cada n es, de modo independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4, y cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionados de un anillo carbocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo heterocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0079] En algunas formas de realización, Cy es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado. En algunas formas de realización, Cy es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado. En algunas

formas de realización, Cy es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3–7 miembros saturado. En algunas formas de realización, Cy es un anillo ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido.

[0080] En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5–6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

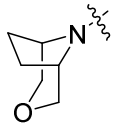
[0081] En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4–6 miembros saturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 miembros saturado que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 miembros saturado que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 6 miembros saturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, Cy es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

[0082] En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3–7 miembros parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas dichos formas de realización, Cy es 3,6–dihidro–*2H*–piranilo o 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo.

[0083] En algunas formas de realización, Cy es fenilo opcionalmente sustituido.

[0084] En algunas formas de realización, Cy es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy es piridilo opcionalmente sustituido.

[0085] En algunas formas de realización, Cy es un anillo bicíclico carbocíclico opcionalmente sustituido de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente.

[0086] En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy es un anillo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido de 8 miembros saturado en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas dichos formas de realización, Cy es (1R,5S)–3–oxa–8–azabiciclo[3,2,1]octilo (es decir, una fracción que tienen la estructura 

).

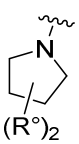
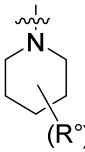
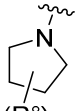
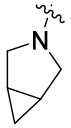
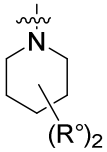
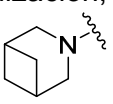
[0087] En algunas formas de realización, un átomo de carbono de Cy sustituible es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, en donde:

R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, y

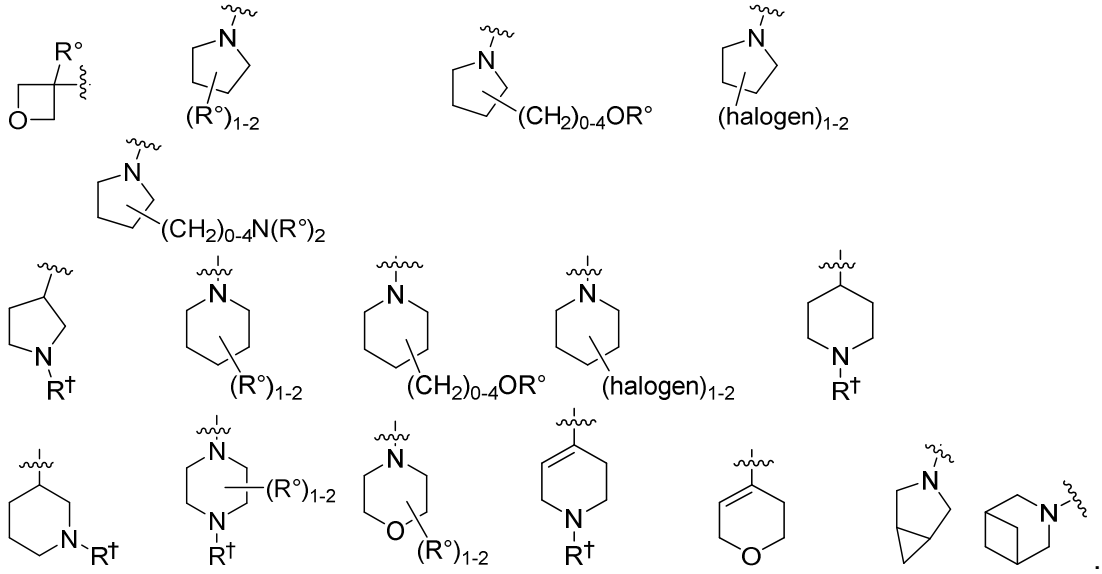
$R^•$ es alifático $C_{1–4}$; o:

dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con su(s) átomo(s) participante(s) forman un anillo saturado de 3–6 miembros que tiene 0–1 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0088] En algunas formas de realización, un átomo de nitrógeno de Cy sustituible es opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–4}R^†$, en donde $R^†$ es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$.

[0089] En algunas formas de realización, Cy es  o  , en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización, Cy es  , en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$ y las dos apariciones de R°, tomadas junto con su(s) átomo(s) participante(s) forman un anillo de 3–4 miembros saturado que tiene 0–1 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas dichos formas de realización, Cy es 3–azabiciclo[3,1,0]hexilo (es decir, una fracción que tiene la estructura ). En algunas formas de realización, Cy es  , en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$ y las dos apariciones de R°, tomadas junto con su(s) átomo(s) participante(s) forman un anillo de 3–4 miembros saturado que tiene 0–1 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas dichos formas de realización, Cy es 3–azabiciclo[3,1,1]heptilo (es decir, un resto que tiene la estructura ).

[0090] En ciertas formas de realización, Cy es seleccionado entre:



[0091] El experto en la técnica podrá reconocer que la definición de R^3 incluye grupos de atracción de electrones (p. ej., –CN, $–NO_2$, halógeno, etc.) y grupos de solubilización (p. ej., $–N(R)_2$, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–$Cy, $–(CH_2)_n–$O–Cy, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–$Cy, $–(CH_2)_n–$N(R)–Cy, $–(CH_2)_m–$Cy, etc.). Por ende, en algunas formas de realización, R^3 es un grupo de atracción de electrones. En otras formas de realización, R^3 es un grupo de solubilización.

[0092] En algunas formas de realización, R^3 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^3 es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, –CN, $–NO_2$, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–$Cy, $–(CH_2)_n–$O–Cy, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–$Cy, $–(CH_2)_n–$N(R)–Cy o $–(CH_2)_m–$Cy. En algunas formas de realización, R^3 es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_n–$O–Cy, $–(CH_2)_m–$Cy, $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$ o $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización, R^3 es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–4}SO_2R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$ o $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, en donde R° es

hidrógeno o opcionalmente sustituido alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_{0–4}SO_2R°$. En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_{1–4}N(R°)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2N(R°)_2$ °. En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2N(R°)_2$, $–CH_2OR°$ o $–CH_2SO_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con –CN, halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$. En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2OCHF_2$, $–CH_2OCH_2CHF_2$, $–CH_2OCH_2CH_3$, $–CH_2OCD_2CD_3$, $–CH_2OCH_2CH_2F$, $–CH_2OCH_2CH_2CN$, $–CH_2OC(CH_3)_3$, $–CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2NHC(CH_3)_3$, $–CH_2N(CH_3)C(CH_3)_3$, $–CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $–CH_2N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$, $–CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$ o $–CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OCH_2CH_3$.

[0093] En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_m–Cy$, en donde Cy se define y describe anteriormente en el presente documento.

[0094] En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2Cy$, en donde Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5–6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0095] En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_m–Cy$, en donde Cy es un anillo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0096] En algunas formas de realización, R^3 es –Cy. En algunas formas de realización, R^3 es –Cy, en donde Cy es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización,

R^3 es –Cy, en donde Cy es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 7–12 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R^3 es –Cy, en donde Cy se define y describe anteriormente en el presente documento.

[0097] En algunas formas de realización, R^3 es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido seleccionado de $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$ y $–CH_3$.

[0098] En algunas formas de realización, R^3 es –O, en donde R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es seleccionado de $–O(CH_2)_2OCH_3$, $–O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, y $–OCH_3$.

[0099] En algunas formas de realización, R^3 es $–N(R)_2$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es $–N(CH_3)_2$.

[00100] En ciertas formas de realización, R^3 es halógeno, –CN, NO_2, $–C(O)N(R)_2$ o –C(O)OR. En algunas formas de realización, R^3 es halógeno, –CN o NO_2. En algunas formas de realización, R^3 es flúor, cloro o bromo. En ciertas formas de realización, R^3 es $–C(O)N(R)_2$ o –C(O)O, en donde cada R es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, R^3 es seleccionado de $–C(O)NH_2$, $–C(O)OCH_2CH_3$, y $–OC(O)CH_3$. En ciertas formas de realización, R^3 es seleccionado de $–C(O)NH_2$, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$, y $–OC(O)CH_3$.

[00101] En ciertas formas de realización, R^3 es –Cy, $–(CH_2)_m–Cy$, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O, –O–Cy u $–O–(CH_2)_n–Cy$, en donde cada de R, n, m, y –Cy es según se define y describe anteriormente en el presente documento.

[00102] En algunas formas de realización, R^3 es –Cy, $–(CH_2)_m–Cy$, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy u $–O–(CH_2)_n–Cy$, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado. En algunas formas de realización, R^3 es –Cy, $–(CH_2)_m–Cy$, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy u –O–

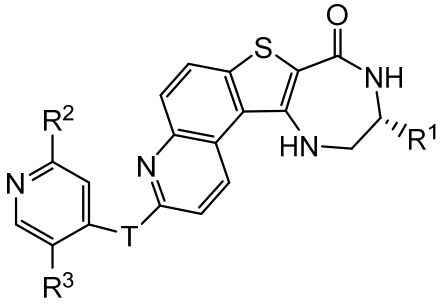
$(CH_2)_n$–Cy, en donde cada –Cy es un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido.

[00103] En algunas formas de realización, R^3 es –Cy, $–(CH_2)_m–Cy$, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy u $–O–(CH_2)_n–Cy$, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico de 4–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tienen 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R^3 es–Cy, $–(CH_2)_m–Cy$, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy u $–O–(CH_2)_n–Cy$, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo y morfolinilo. En algunas formas de realización, R^3 es–Cy, $–(CH_2)_m–Cy$, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy u $–O–(CH_2)_n–Cy$, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo y morfolinilo. En algunas formas de realización R^3 es $–(CH_2)_m–Cy$ o alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2Cy$ o $–CH_2OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_m–Cy$ o $–(CH_2)_mOR$. En algunas formas de realización, R^3 es $–(CH_2)_m–Cy$ o $–(CH_2)_mOR$. En algunas formas de realización R^3 es $–CH_2Cy$ o $–CH_2OR$. En algunas formas de realización R^3 es $–(CH_2)_m–Cy$ donde Cy es piperidinilo opcionalmente sustituido.

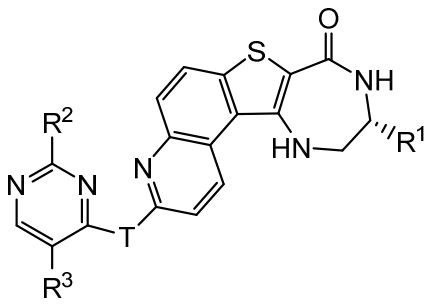
[00104] Según se define anteriormente de manera general, cada m y n es, de modo independiente, 0–4. En algunas formas de realización, m es 1–2. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, n es 1–2. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[00105] En algunas formas de realización, R^3 es seleccionado de los restos R^3 presentes en los compuestos representados en la **Tabla 1**, más abajo.

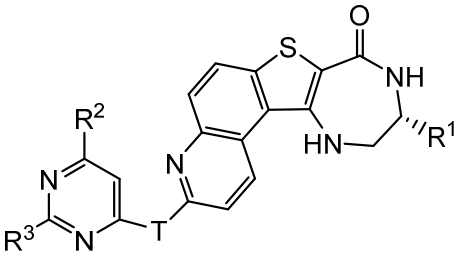
[00106] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V** o **VI**:



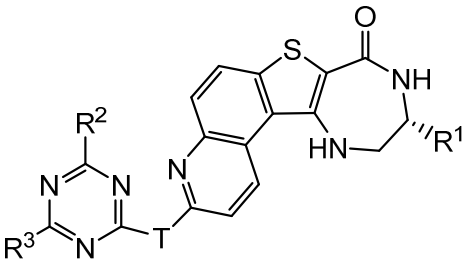
II



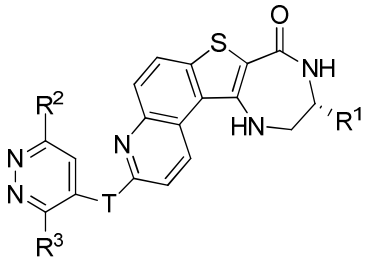
III



IV



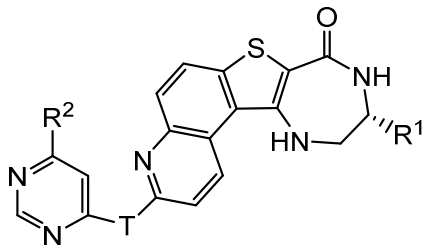
V



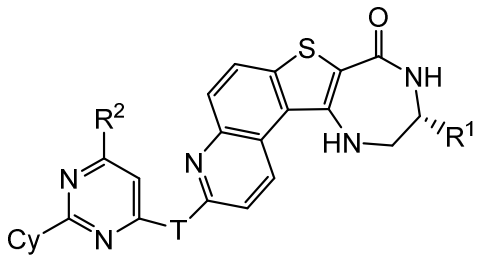
VI

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada de R^1, T, R^2, y R^3 se define y describe anteriormente en el presente documento.

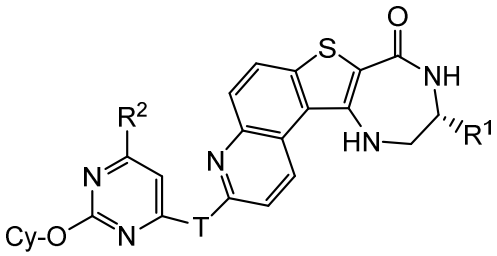
[00107] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII**, **IX**, **X**, **XI** o **XII**:



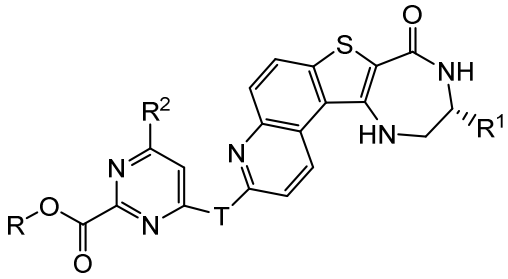
VII



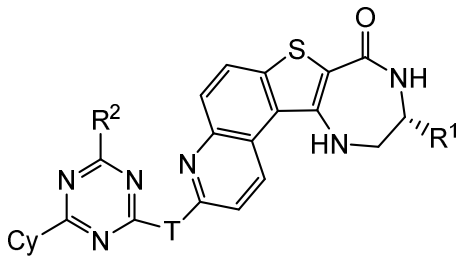
VIII



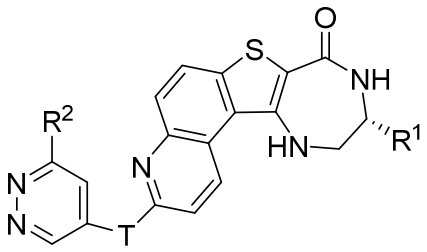
IX



X



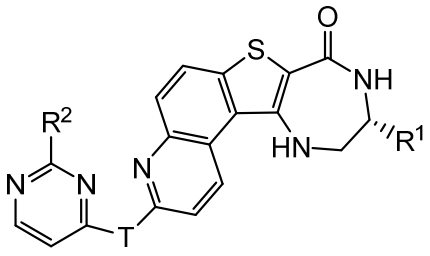
XI



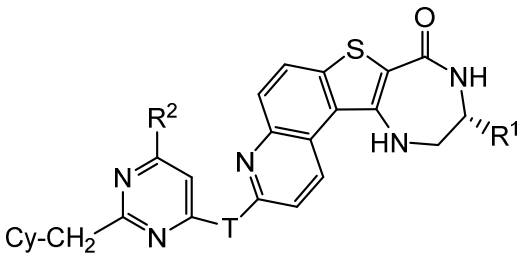
XII

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada de R^1, T, R^2, R, y –Cy se define y describe anteriormente en el presente documento.

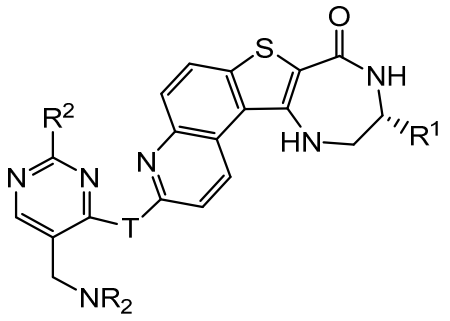
[00108] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **XIII**, **XIV**, **XV**, **XVI**, **XVII**, **XVIII**, **XIX**, **XX**, **XXI** o **XXII**:



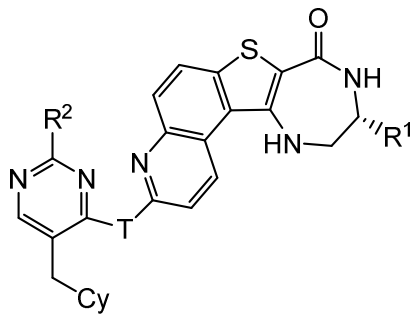
XIII



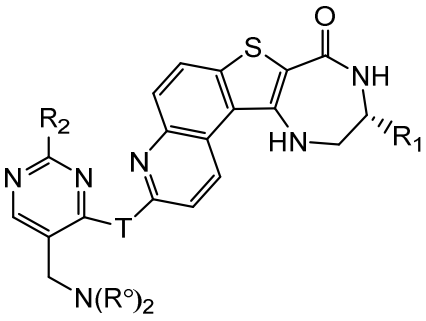
XIV



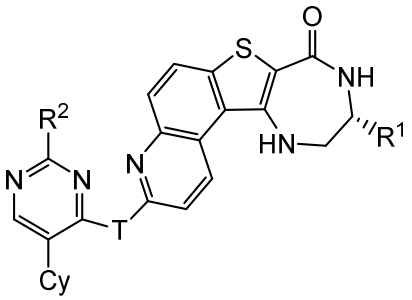
XVI



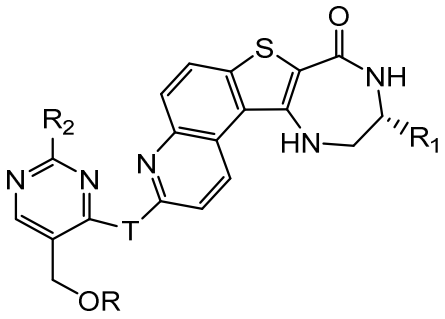
XVII



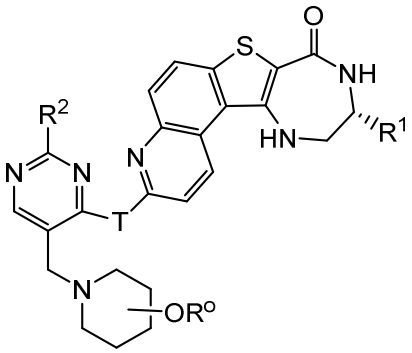
XVIII



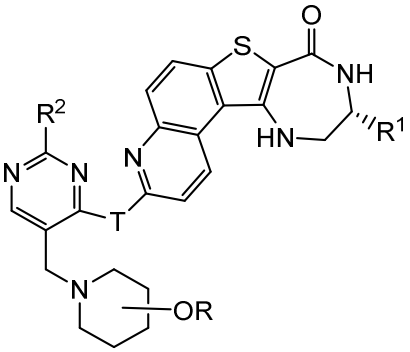
XIX



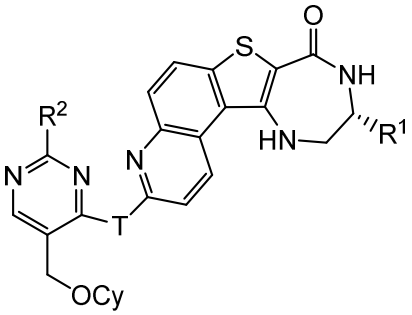
XX



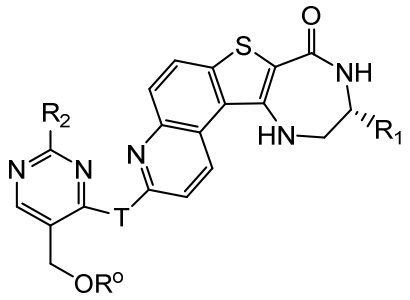
XXI



XXII



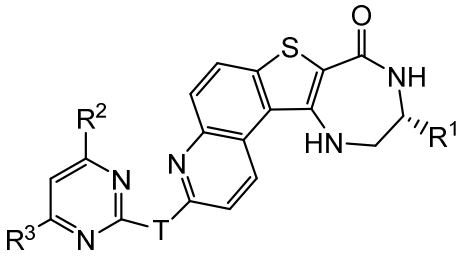
XXIII



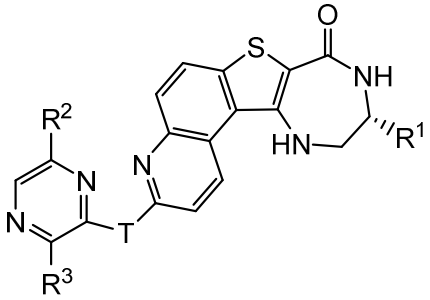
XXIV

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada de R^1, T, R^2, R, R°, y –Cy se define y describe anteriormente en el presente documento.

[00109] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **XXV** o **XXVI**:



XXV



XXVI

[00110] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **VI**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII** a la **XIV**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **IV**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **V**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **IV** o **V**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **V**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **VI**. En

ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **V** o **VI**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII, IX**, **X, XII**, **XIII** o **XIV**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII**, **X**, **XI** o **XIII**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **XX** o **XXI**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **XVII** o **XVIII**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **XXV** o **XXVI**.

[00111] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a **XXVI** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **XIV** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **VI** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII** a la **XIV** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **IV** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **V** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **IV** o **V** en donde T es –O–. En ciertas formas de

realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **V** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **VI** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **V** o **VI** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII, IX**, **X, XII**, **XIII** o **XIV** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV** en donde T es –O–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII**, **X**, **XI** o **XIII** en donde T es –O–.

[00112] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **XXVI** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **XIV** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **VI** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII** a la **XIV** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **IV** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **V** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **IV** o **V** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **V** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **VI** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **V** o **VI** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII, IX**, **X, XII**, **XIII** o **XIV** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV** en donde T es –NH–. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII**, **X**, **XI** o **XIII** en donde T es –NH–.

[00113] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **XXIV** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **XIV** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I** a la **VI** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII** a **XIV** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **IV** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **III** o **V** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **IV** o **V** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas

formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **V** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **IV** o **VI** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **III**, **V** o **VI** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII, IX**, **X, XII**, **XIII** o **XIV** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **VIII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VII**, **IX**, **XII**, **XIII** o **XIV** en donde R^2 es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **VIII**, **X**, **XI** o **XIII** en donde R^2 es cloro o fluoro.

[00114] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **I'** o **III**, en donde R^2 es halógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III**, en donde R^2 es halógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde R^2 es halógeno.

[00115] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III**, en donde T es –O– y R^2 es halógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III**, en donde T es –O–, R^2 es halógeno, y R^3 es $–CH_2Cy$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III**, en donde T es –O–, R^2 es halógeno, y R^3 es –

$(CH_2)_mCy$, $–(CH_2)_nOCy$ o alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$ o $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas de las formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y. se describe en el presente documento.

[00116] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde T es –O– y R^2 es halógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde T es –O–, R^2 es halógeno, y R^3 es $–CH_2Cy$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I'** en donde T es –O–, R^2 es halógeno, y R^3 es $–(CH_2)_mCy$, $–(CH_2)_nOCy$, $–(CH_2)_mN(R)_2$ o $–(CH_2)_mOR$.

[00117] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$, $–(CH_2)_nOCy$, o alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$, o $–(CH_2)_nOCy$. En algunas formas de realización la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde R° es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R° es opcionalmente sustituido con halógeno, –CN o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$. En ciertas formas de realización, la

presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ o alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ o alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde R° es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R° es opcionalmente sustituido con halógeno, –CN o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$. En algunas formas de realización la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, en donde R° es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, o un anillo arilo 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R° es opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$. En algunas formas de realización la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas formas de realización la

presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático C_{1-6} sustituido con $-(CH_2)_{0-4}OR°$, en donde R° es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R° es opcionalmente sustituido con halógeno, –CN o $-(CH_2)_{0-2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático C_{1-4}. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $-(CH_2)_mCy$, $-(CH_2)_nOCy$, o alifático C_{1-6} sustituido con $-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$, o $-(CH_2)_{0-4}OR°$, en donde cada R° es, de modo independiente, hidrógeno, alifático C_{1-6}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(de 5–6 miembros heteroarilo anillo), o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; and R° puede ser sustituido con halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^•$, –(haloR•), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^•$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$; –O(haloR•), –CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$, $-(CH_2)_{0-2}SR^•$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^•$, $-(CH_2)_{0-2}NR^•_2$, $-NO_2$, $-SiR^•_3$, $-OSiR^•_3$, $-C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)O•, o $-SSR^•$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^•$ es alifático C_{1-4}.

[00118] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I'** en donde R^3 es $-(CH_2)_mCy$, $-(CH_2)_nOCy$, $-(CH_2)_mN(R)_2$ o $-(CH_2)_mOR$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $-(CH_2)_mCy$ o $-(CH_2)_nOCy$. En algunas formas de realización la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $-(CH_2)_mN(R)_2$ o $-(CH_2)_mOR$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmula **I'** en donde R^3 es $-(CH_2)_mCy$ o $-(CH_2)_mOR$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en

donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$. En algunas formas de realización la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mN(R)_2$. En algunas formas de realización la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$, $–(CH_2)_nOCy$, $–(CH_2)_mN(R)_2$ o $–(CH_2)_mOR$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$, en donde dicho alifático o dicho Cy puede ser sustituido con halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $–O(CH_2)_{0–4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, el cual puede ser sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ el cual puede ser sustituido con R°; –CH=CHPh, el cual puede ser sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$–piridilo el cual puede ser sustituido con R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $–N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $–N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $–SC(S)SR°$, $–(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $–C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $–(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $–N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)_2R°$; $–P(O)R°_2$; $–OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)O–$N(R°)_2$; o –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)O–$N(R°)_2$, en donde cada R° es, de modo independiente, hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $–CH_2$–(anillo heteroarilo de 5–6 miembros) o un anillo de arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado

o que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; $–O(haloR^•)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)$C(O)O^•$ o $–SSR^•$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^•$ es alifático $C_{1–4}$.

[00119] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado fusionado o en puente opcionalmente sustituido que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R^\circ$; $–(CH_2)_{0–4}OR^\circ$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R^\circ$, o $–(CH_2)_{0–4}OR^\circ$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con $–R^\dagger$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^\bullet$, en donde $R^\bullet$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^\dagger$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico

opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturados o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico opcionalmente sustituido de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con $–R^\dagger$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^\bullet$, en donde $R^\bullet$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^\dagger$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con $–R^†$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^†$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00120] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de

6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico opcionalmente sustituido de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con $–R^†$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^†$ es

alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico opcionalmente sustituido de 6–12 miembros saturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define

anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un de anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con $–R^{\dagger}$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^{\bullet}$, en donde $R^{\bullet}$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^{\dagger}$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2Cy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es

opcionalmente sustituido con $–R^{\dagger}$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^{\bullet}$, en donde $R^{\bullet}$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^{\dagger}$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomados juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00121] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente,

de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con $–R^†$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^†$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o

en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R^\circ$, o $–(CH_2)_{0–4}OR^\circ$ y un átomo de nitrógeno sustituible en Cy es opcionalmente sustituido con $–R^\dagger$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^\bullet$, en donde $R^\bullet$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^\dagger$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomados juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00122] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, la

presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible de Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible de Cy es opcionalmente sustituido con $–R^†$; en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^†$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico

monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible de Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$ y un átomo de nitrógeno sustituible de Cy es opcionalmente sustituido con $–R^†$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^†$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con oxo, halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I' en donde R^3 es –

$(CH_2)_nOCy$ donde Cy es un anillo bicíclico heterocíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde: un átomo de carbono sustituible de Cy es opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R^\circ$, o $–(CH_2)_{0–4}OR^\circ$ y un átomo de nitrógeno sustituible de Cy es opcionalmente sustituido con $–R^\dagger$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con halógeno o $–(CH_2)_{0–2}OR^\bullet$, en donde $R^\bullet$ es alifático $C_{1–4}$ y $R^\dagger$ es alifático $C_{1–6}$. En algunas formas de realización de este tipo, dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00123] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}OR^\circ$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$, en donde cada R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^\bullet$, $–(haloR^\bullet)$, $–(CH_2)_{0–2}R^\bullet$, $–(haloR^\bullet)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^\bullet$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^\bullet)_2$; $–O(haloR^\bullet)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^\bullet$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^\bullet$, $–(CH_2)_{0–2}SR^\bullet$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^\bullet$, $–(CH_2)_{0–2}NR^\bullet_2$, $–NO_2$, $–SiR^\bullet_3$, $–OSiR^\bullet_3$, $–C(O)SR^\bullet$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)$C(O)O^\bullet$ o $–SSR^\bullet$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^\bullet$ es alifático $C_{1–4}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}OR^\circ$, en donde R° es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}OR^\circ$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$, en donde cada R°

puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(O^•)_2$; $–O(haloR^•)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)O^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)$C(O)O^•$ o $–SSR^•$. En algunas de las formas de realización de este tipo, $R^•$ es alifático $C_{1–4}$.

[00124] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es alquilo C1–6 sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es alquilo C1–6 sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$ o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno,

oxígeno o azufre, en donde R° es opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–2}R^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es etilo sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$, en donde cada R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, –(haloR•), $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(O^•)_2$; –O(haloR•), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)O^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)O•, o $–SSR^•$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^•$ es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mOR$, en donde R es etilo sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$ o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado anillo que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R° es opcionalmente sustituido con $–(CH_2)_{0–2}R^•$, en donde $R^•$ es alifático $C_{1–4}$.

[00125] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I o III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, en donde cada R° es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$, en donde cada R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, –

(haloR•), –$(CH_2)_{0–2}$OH, –$(CH_2)_{0–2}$OR•, –$(CH_2)_{0–2}$CH(OR•)$_2$; –O(haloR•), –CN, –N_3, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)R•, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OH, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OR•, –$(CH_2)_{0–2}$SR•, –$(CH_2)_{0–2}$SH, –$(CH_2)_{0–2}$NH$_2$, –$(CH_2)_{0–2}$NHR•, –$(CH_2)_{0–2}$NR•$_2$, –NO_2, –SiR•$_3$, –OSiR•$_3$, –C(O)SR•, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)O• o –SSR•. En algunas formas de realización de este tipo, R• es alifático $C_{1–4}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con –$(CH_2)_{0–4}$N(R°)$_2$, en donde cada R° es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con –$(CH_2)_{0–4}$N(R°)$_2$, en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$, en donde cada R° puede ser sustituido con halógeno, –$(CH_2)_{0–2}$R•, –(haloR•), –$(CH_2)_{0–2}$OH, –$(CH_2)_{0–2}$OR•, –$(CH_2)_{0–2}$CH(OR•)$_2$; –O(haloR•), –CN, –N_3, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)R•, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OH, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OR•, –$(CH_2)_{0–2}$SR•, –$(CH_2)_{0–2}$SH, –$(CH_2)_{0–2}$NH$_2$, –$(CH_2)_{0–2}$NHR•, –$(CH_2)_{0–2}$NR•$_2$, –NO_2, –SiR•$_3$, –OSiR•$_3$, –C(O)SR•, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)OR• o –SSR•. En algunas formas de realización de este tipo, R• es alifático $C_{1–4}$.

[00126] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es –$(CH_2)_m$N(R)$_2$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es –$(CH_2)_m$N(R)$_2$, en donde cada R es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es –$(CH_2)_m$N(R)$_2$, en donde cada R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es –$(CH_2)_m$N(R)$_2$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, –$(CH_2)_{0–4}$R°, –$(CH_2)_{0–4}$OR°, o –$(CH_2)_{0–4}$S(O)$_2$R°. En algunas formas de realización de este tipo, R° es

según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mN(R)_2$, en donde cada R es alquilo C1–6 sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mN(R)_2$, en donde cada R es $C_{1–6}$ alquilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mN(R)_2$, en donde cada R es etilo sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mN(R)_2$, en donde cada R es etilo sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mN(R)_2$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$, en donde cada R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; $–O(haloR^•)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)$C(O)OR^•$, o $–SSR^•$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^•$ es alifático $C_{1–4}$.

[00127] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I o III**, en donde R^3 es $–CH_2N(R°)_2$, en donde cada R° es, de modo independiente, hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $–CH_2–$(5–6 miembros anillo heteroarilo) o un anillo arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; $–O(haloR^•)$, $–CN$, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)$OR^•$ o $–SSR^•$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^•$ es alifático $C_{1–4}$.

[00128] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde R^3 es $–CH_2N(R)_2$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde R^3 es $–CH_2N(R)_2$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde R^3 es $–CH_2N(R)_2$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, $–CN$, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$ o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde R^3 es $–CH_2N(R)_2$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–CN$, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**,

en donde R^3 es $–CH_2N(R)_2$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'**, en donde R^3 es $–CH_2N(R)_2$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$ o dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman juntamente con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00129] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I o III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–CH_2OR°$, en donde R° es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$, en donde cada R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; $–O(haloR^•)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)$C(O)OR^•$ o $–SSR^•$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^•$ es alifático $C_{1–4}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I o III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–CH_2OR°$, en donde R° es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es alifático $C_{1–6}$ sustituido con $–CH_2OR°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$, en donde cada R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; $–O(haloR^•)$, –

CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $–C(O)SR^•$, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)$C(O)OR^•$ o $–SSR^•$. En algunas formas de realización de este tipo, $R^•$ es alifático $C_{1–4}$.

[00130] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es hidrógeno o alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$ o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es alquilo C1–6 sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es alquilo C1–6 sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención

proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es etilo sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$. En algunas formas de realización de este tipo, R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas formas de realización de formula **I'**, R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es etilo sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, R° es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–CH_2OR$, en donde R es alifático $C_{1–6}$ sustituido con oxo, halógeno, –CN, $–(CH_2)_{0–4}R°$, $–(CH_2)_{0–4}OR°$, o $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$, en donde cada R° es, de modo independiente, hidrógeno o alifático $C_{1–6}$, en donde R° puede ser sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, –(haloR•), $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; –O(haloR•), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, –C(O)SR•, –(alquileno C1–4 lineal o ramificado)C(O)OR•, o –SSR•. En algunas formas de realización de este tipo, R• es alifático $C_{1–4}$.

[00131] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I o III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es piperidinilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es piperidinilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde R° es según se define anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es piperidinilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$ o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde cada R° es, de modo independiente, alifático $C_{1–6}$, en donde dos apariciones independientes de R° pueden ser

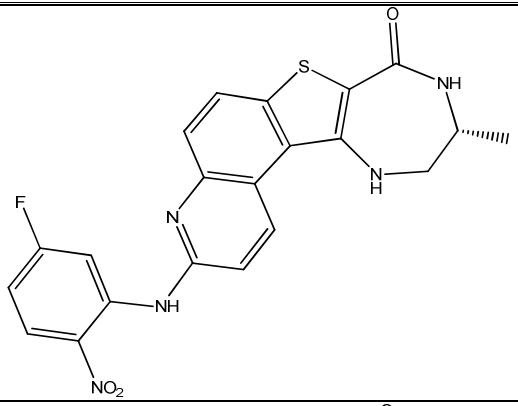
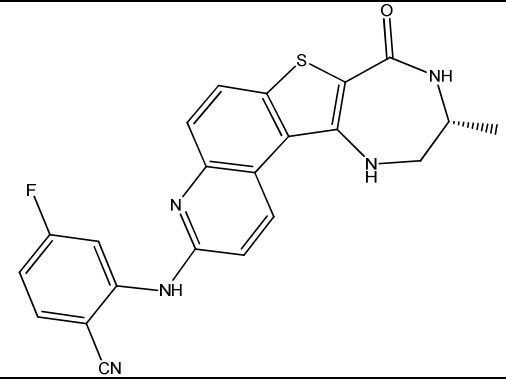
tomadas opcionalmente junto con su(s) átomo(s) participante(s) forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es opcionalmente sustituido oxetanilo. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es oxetanilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es oxetanilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde R° es alifático $C_{1–6}$, en donde dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomados juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I** o **III** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es oxetanilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$, en donde dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomados juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

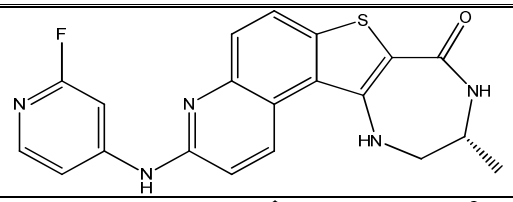
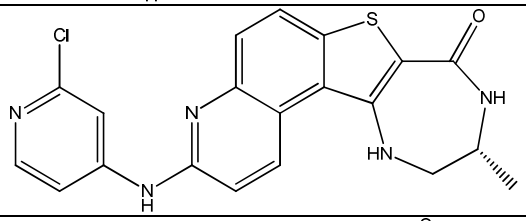
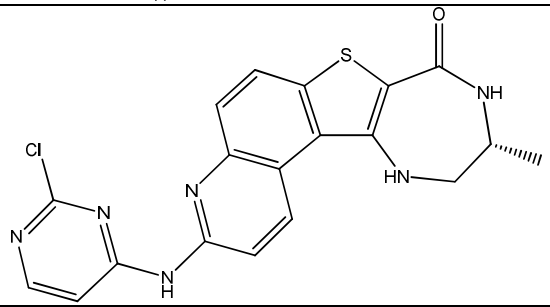
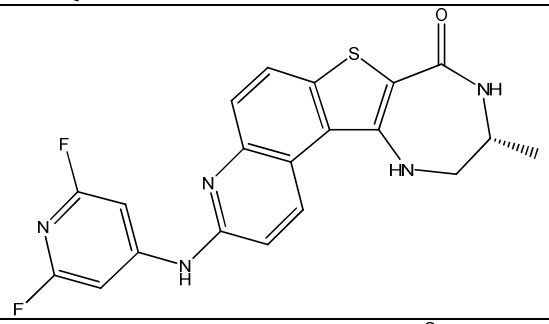
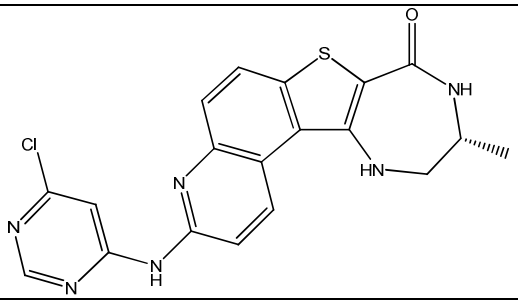
[00132] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es piperidinilo

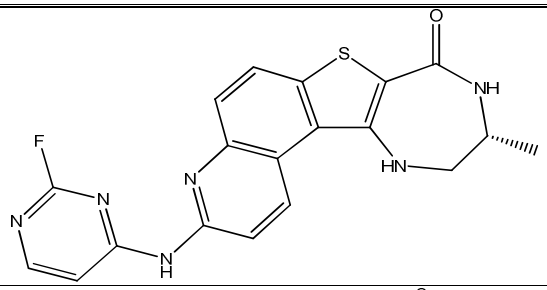
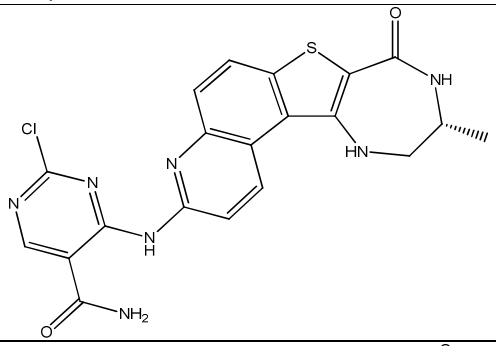
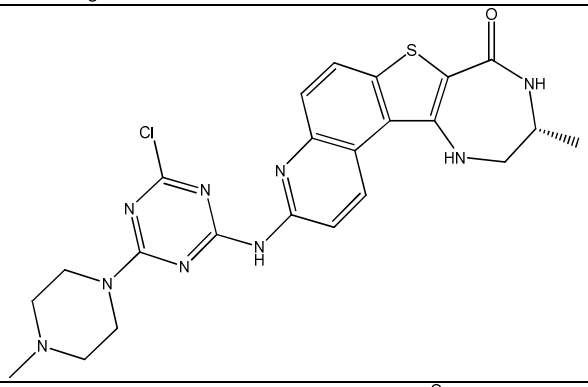
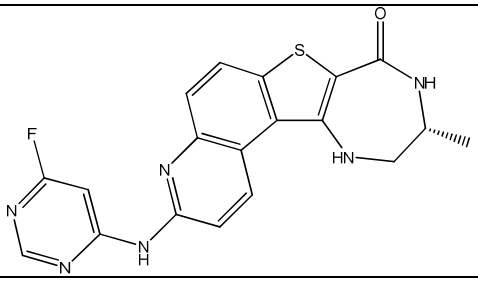
opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_mCy$ donde Cy es piperidinilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$, en donde dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es oxetanilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es oxetanilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$, en donde dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomadas juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** en donde R^3 es $–(CH_2)_nOCy$ donde Cy es oxetanilo opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, $–(CH_2)_{0–4}R°$, o $–(CH_2)_{0–4}OR°$, en donde cada R° es alifático $C_{1–6}$, en donde dos apariciones independientes de R° pueden opcionalmente ser tomados juntamente con su(s) átomo(s) participante(s), forman un anillo arilo mono– o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

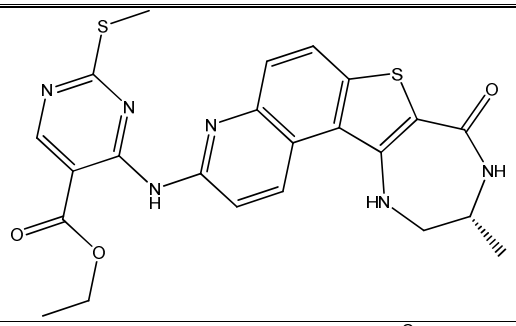
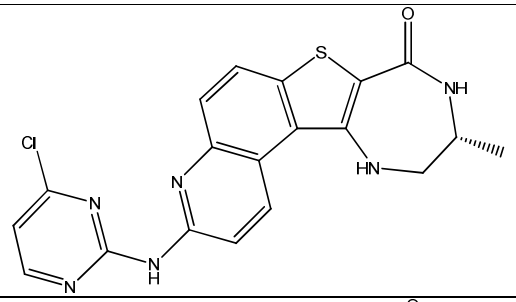
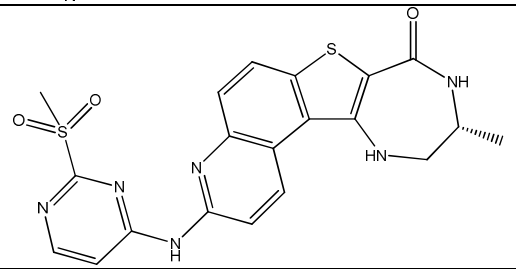
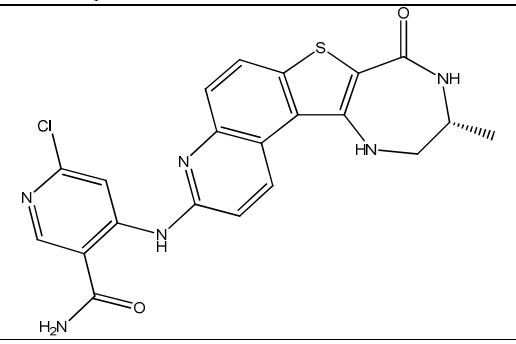
[00133] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** seleccionado de aquellos representados en la **Tabla 1**, más abajo. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** seleccionado de aquellos representados en la **Tabla 1** más abajo, en donde el compuesto no es **I–1**. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** seleccionado de aquellos representados en la **Tabla 1**, más abajo. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I'** seleccionado de aquellos representados en la **Tabla 1** más abajo, en donde el compuesto no es **I–1**.

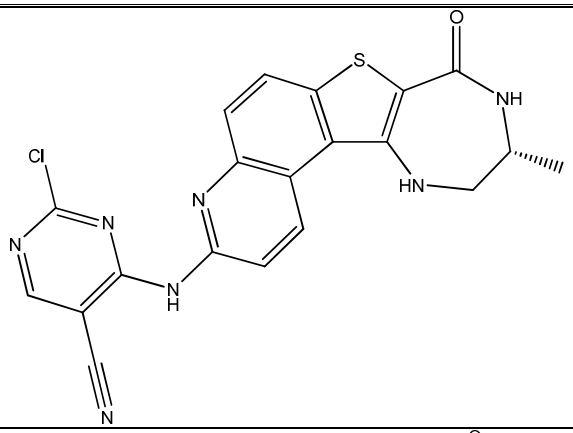
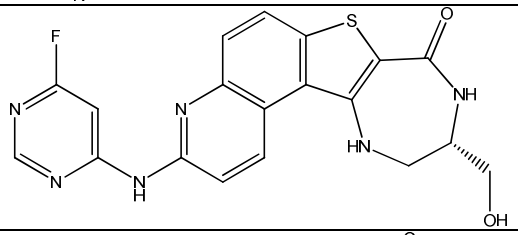
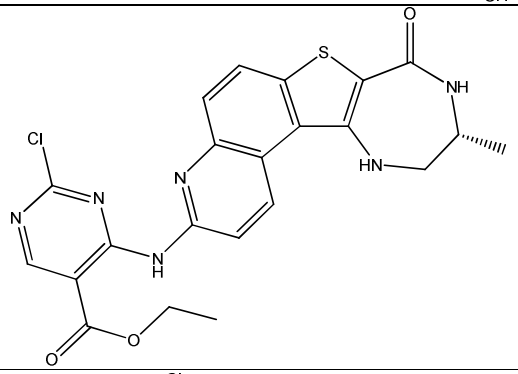
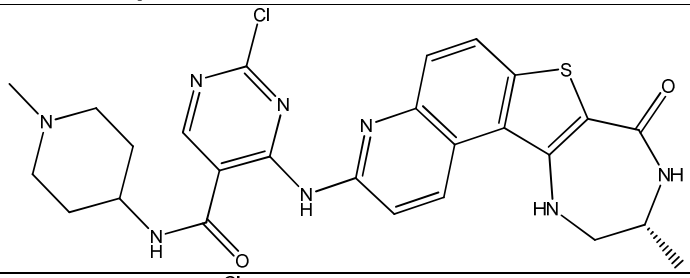
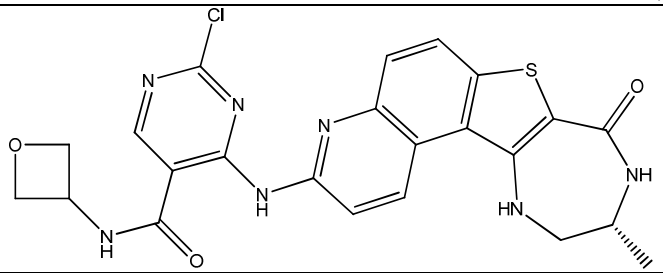
Tabla 1

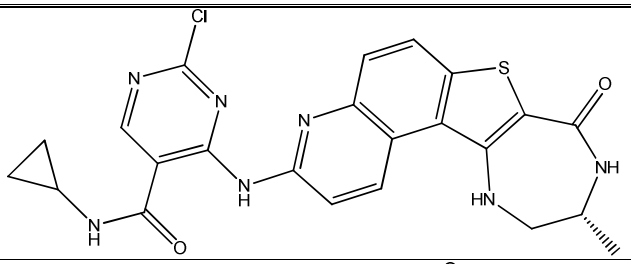
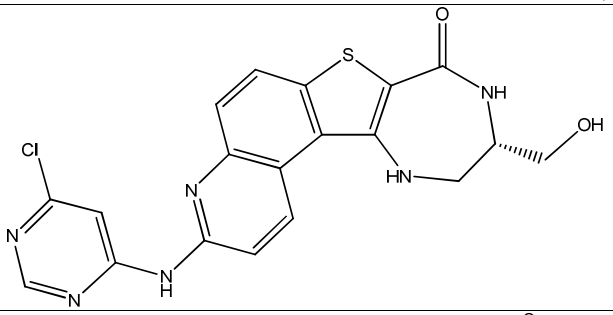
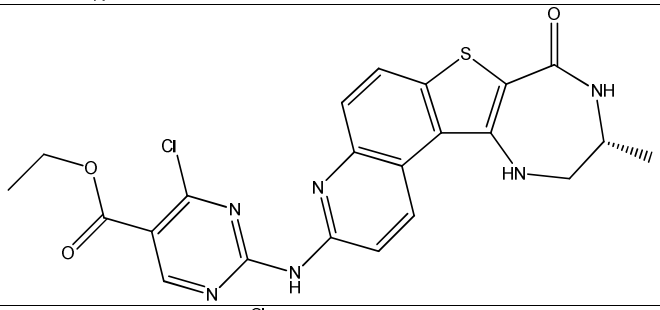
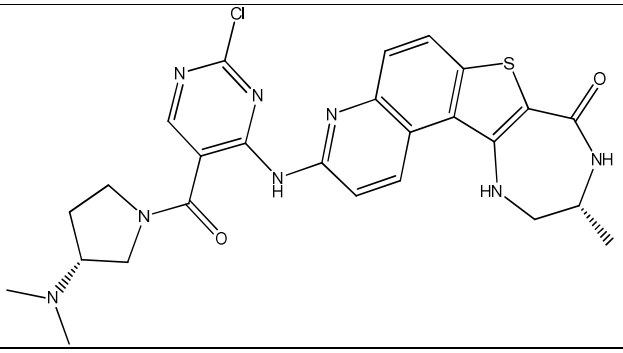
Compuesto N.º	Estructura
I–1	
I–2	

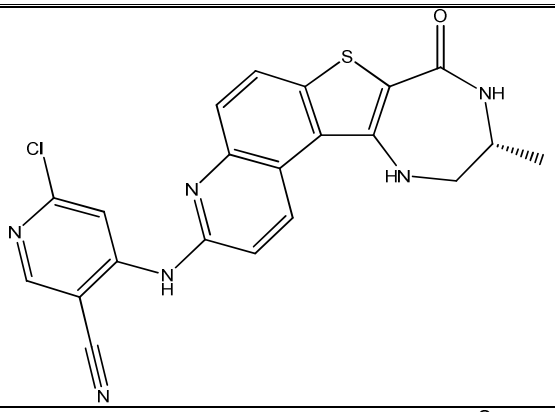
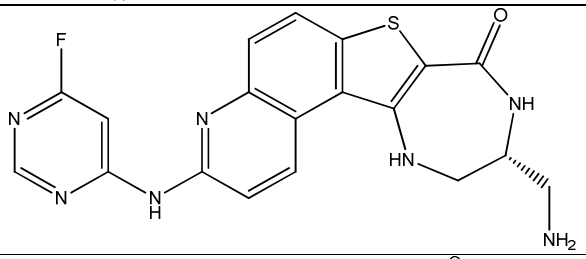
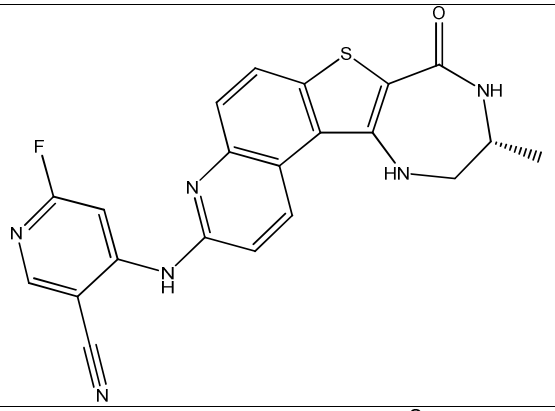
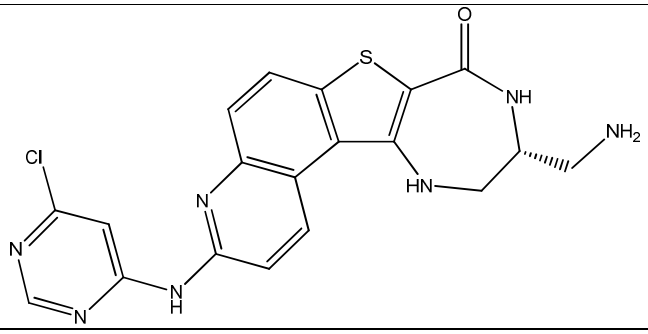
Compuesto N.º	Estructura
I–3	
I–4	
I–5	
I–6	
I–7	

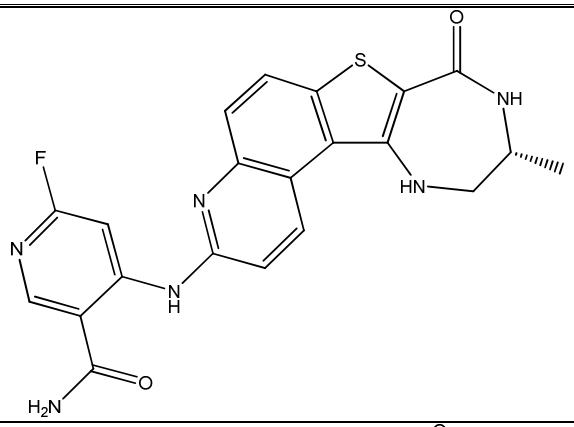
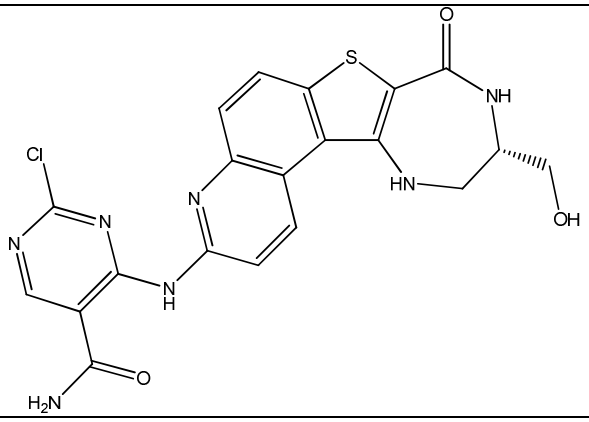
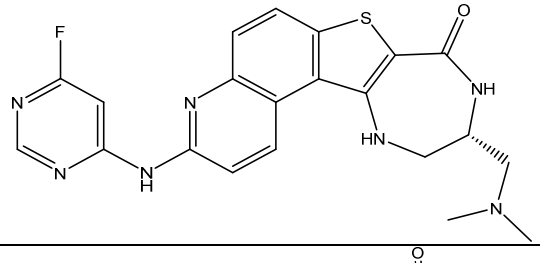
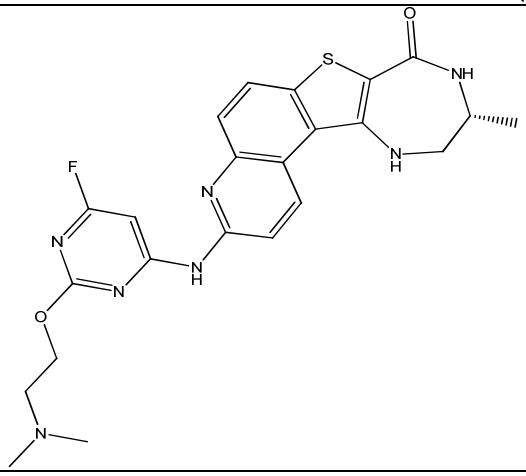
Compuesto N.º	Estructura
I–8	
I–9	
I–10	
I–11	

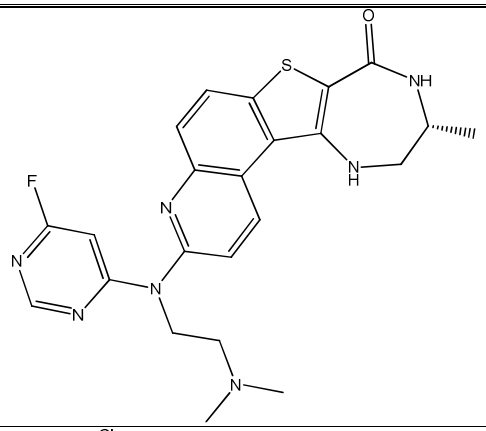
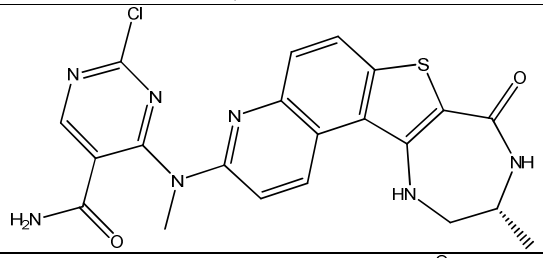
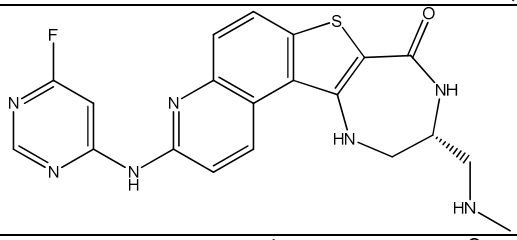
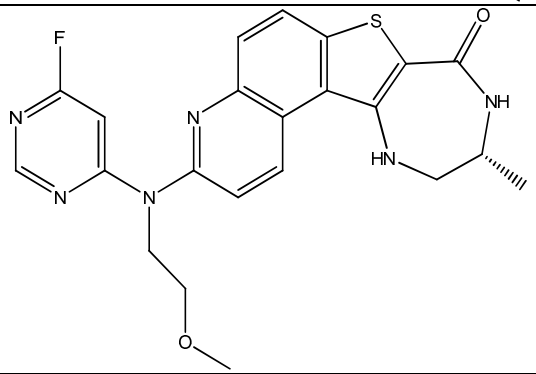
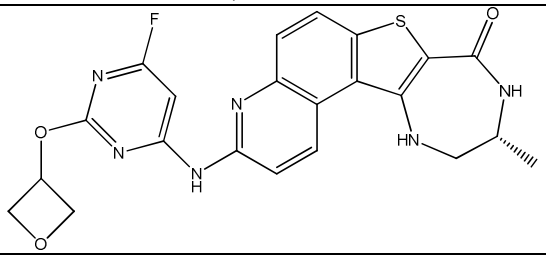
Compuesto N.º	Estructura
I–12	
I–13	
I–14	
I–15	

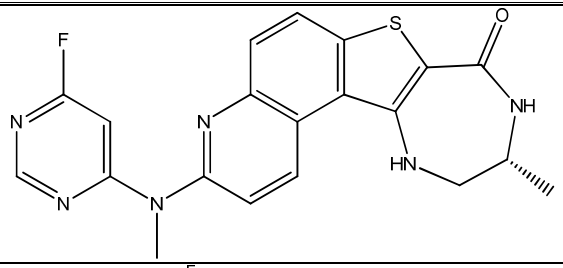
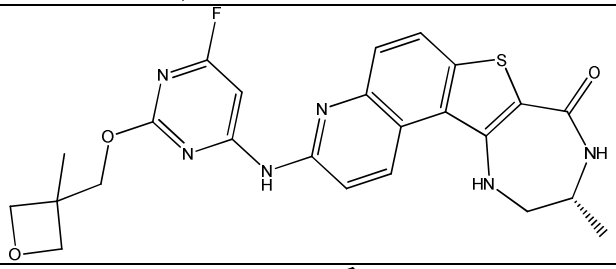
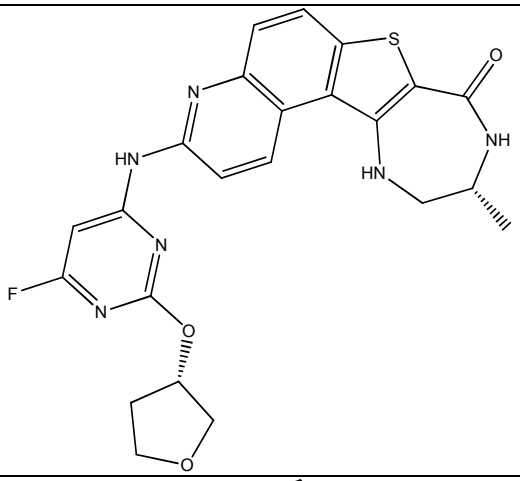
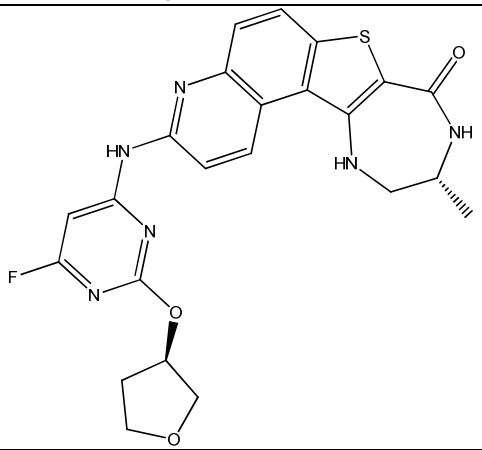
Compuesto N.º	Estructura
I–16	
I–17	
I–18	
I–19	
I–20	

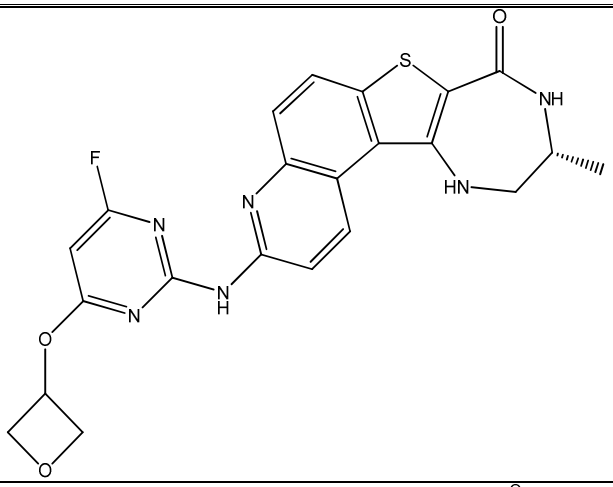
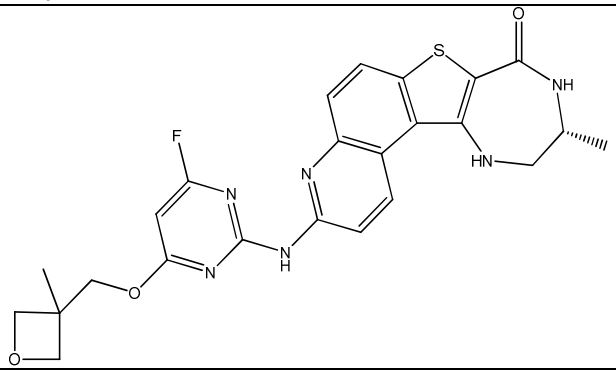
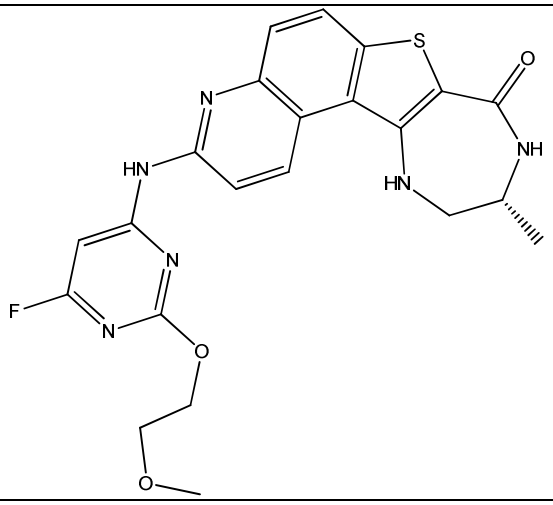
Compuesto N.º	Estructura
I–21	
I–22	
I–23	
I–24	

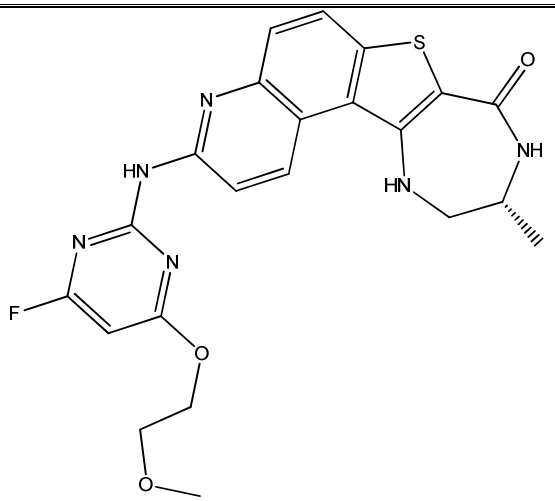
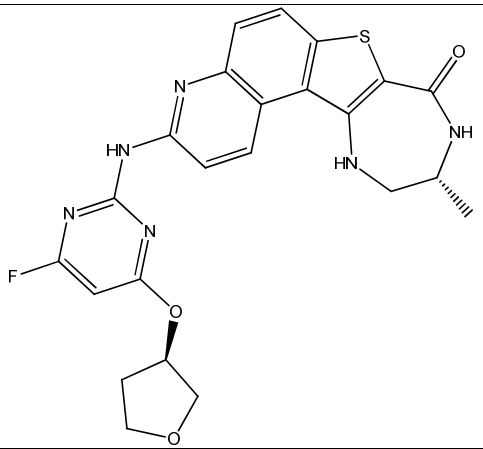
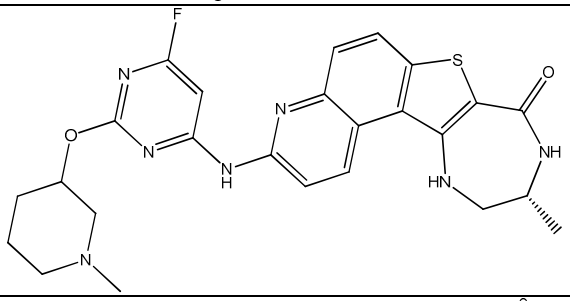
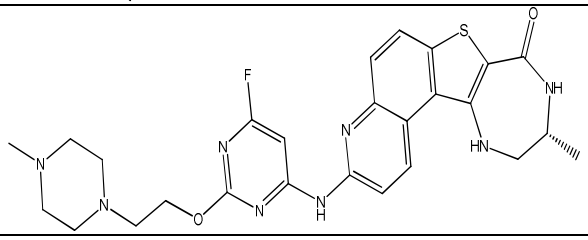
Compuesto N.º	Estructura
I–25	
I–26	
I–27	
I–28	

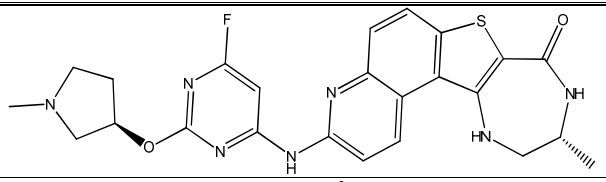
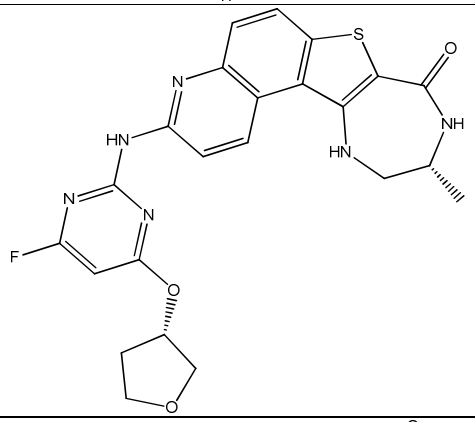
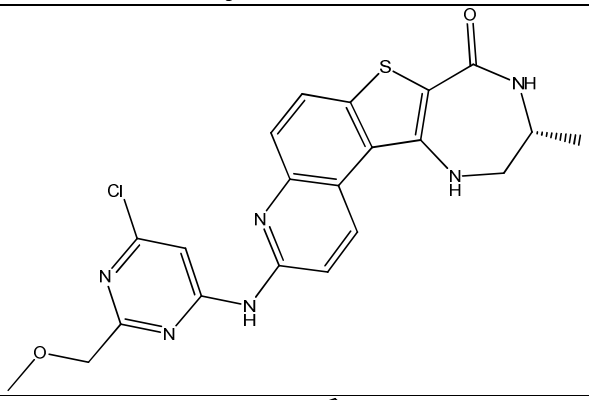
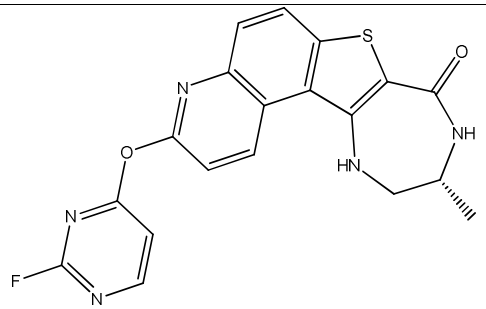
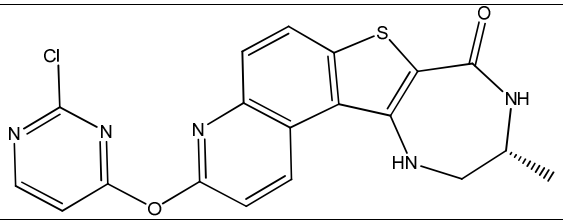
Compuesto N.º	Estructura
I–29	
I–30	
I–31	
I–32	

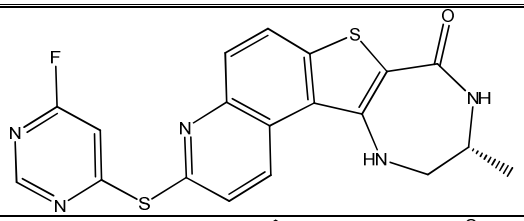
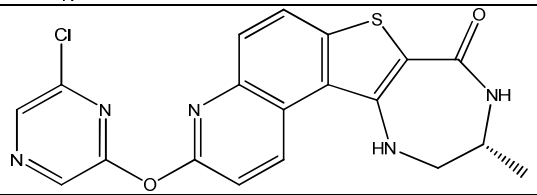
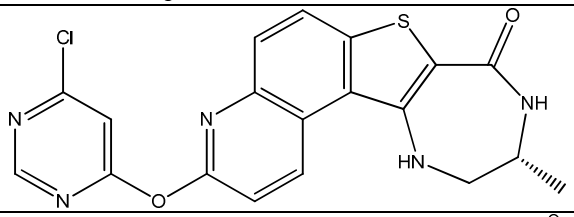
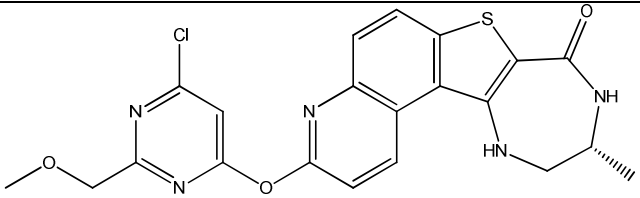
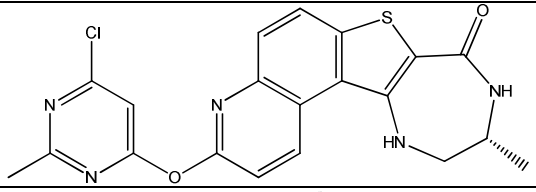
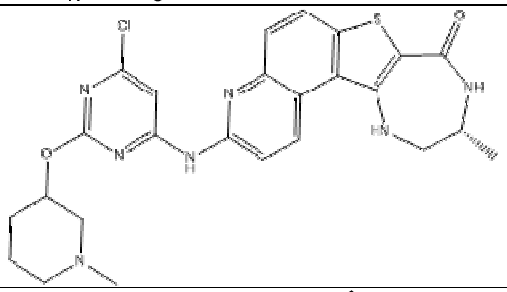
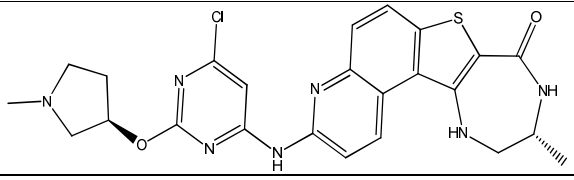
Compuesto N.º	Estructura
I–33	
I–34	
I–35	
I–36	
I–37	

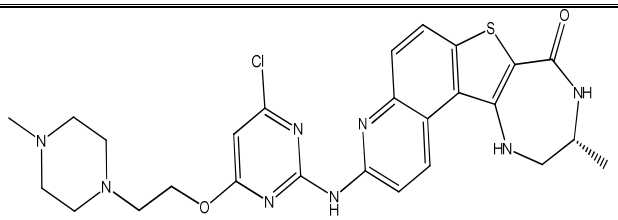
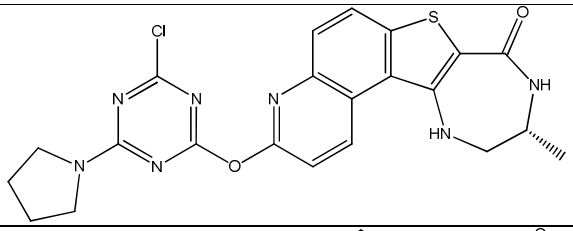
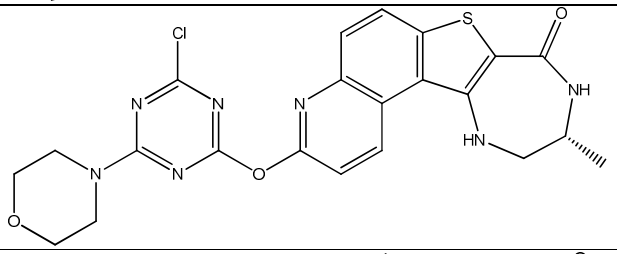
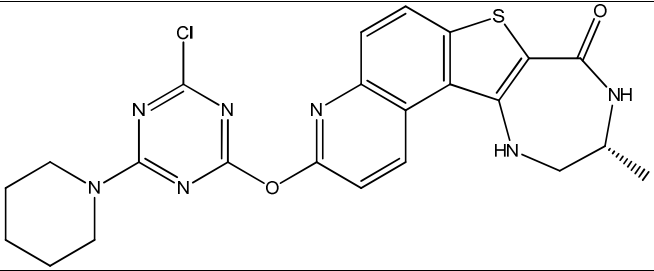
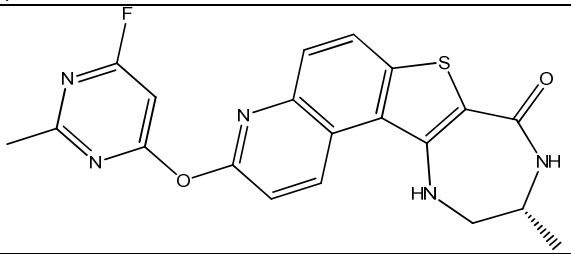
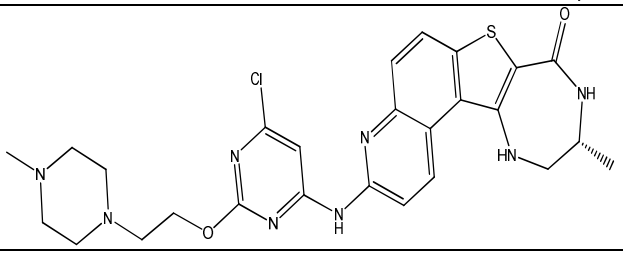
Compuesto N.º	Estructura
I–38	
I–39	
I–40	
I–41	

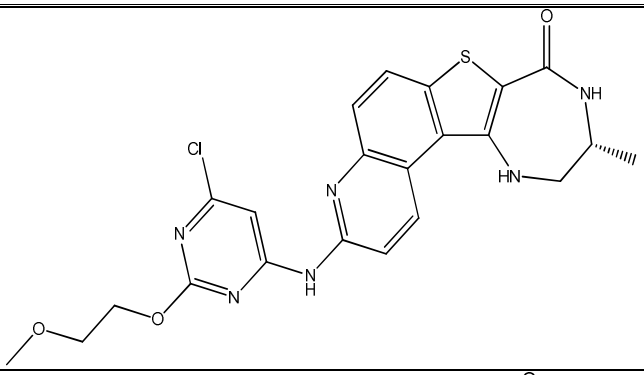
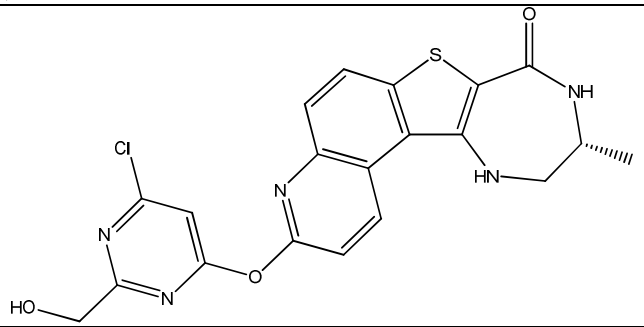
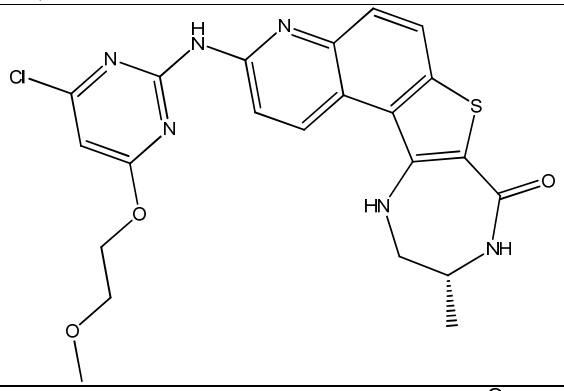
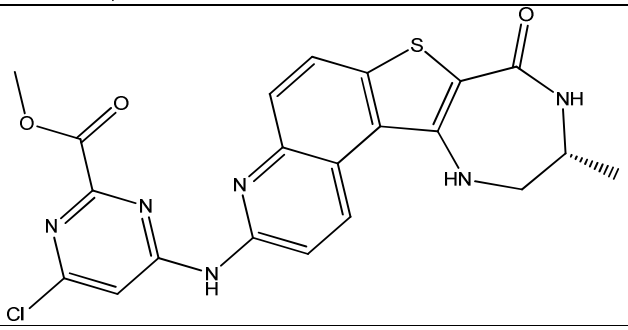
Compuesto N.º	Estructura
I–42	
I–43	
I–44	

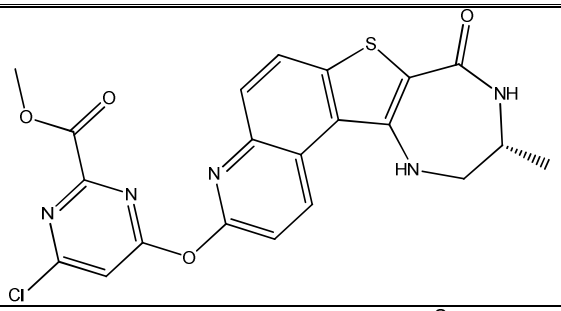
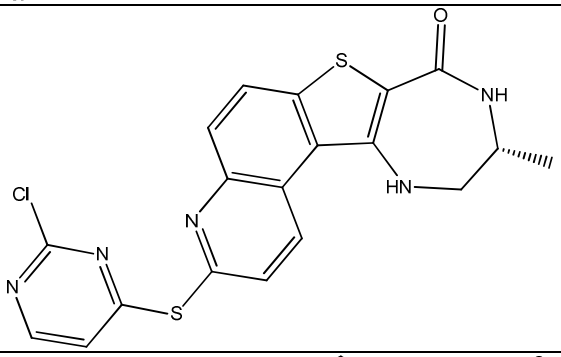
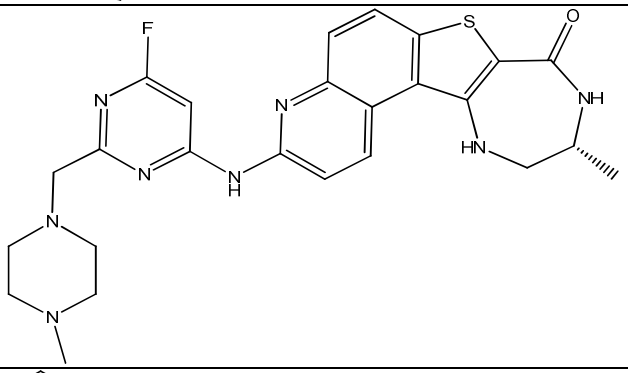
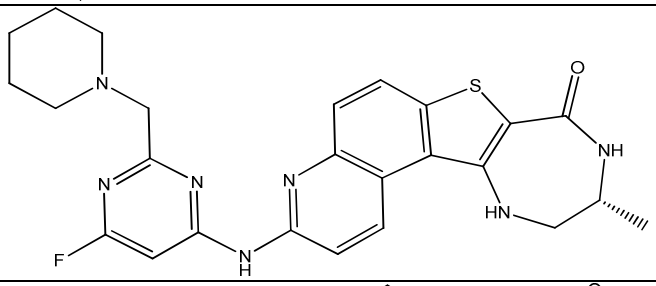
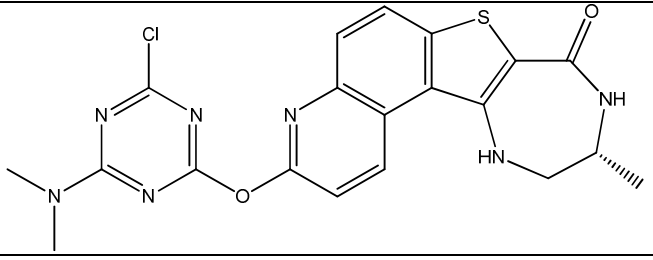
Compuesto N.º	Estructura
I–45	
I–46	
I–47	
I–48	

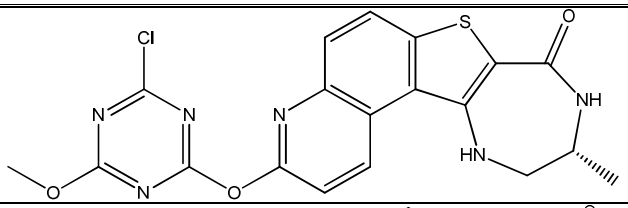
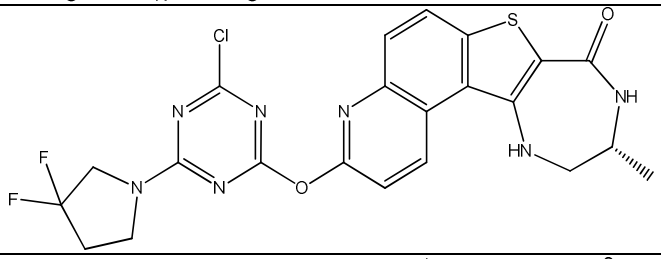
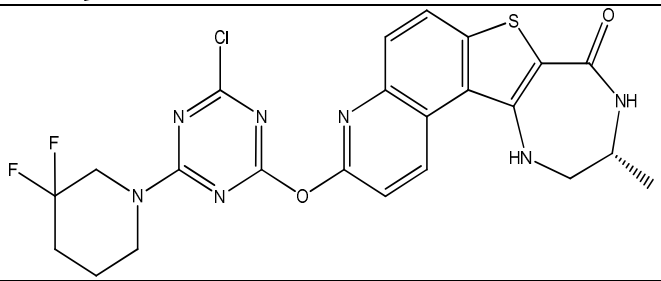
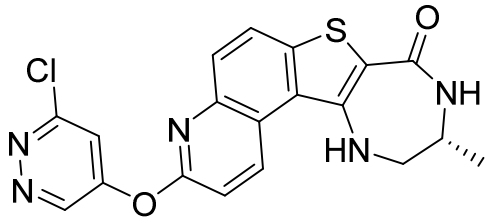
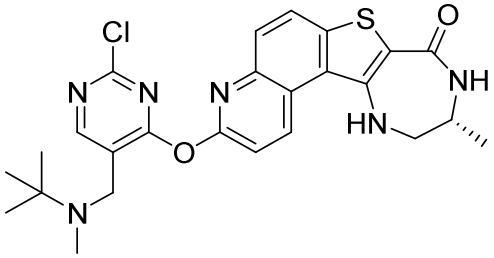
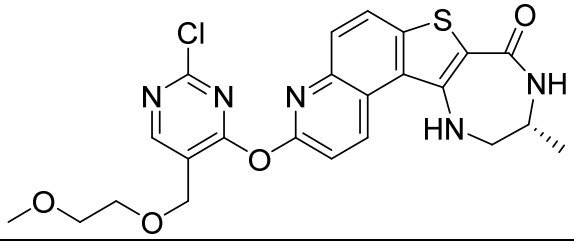
Compuesto N.º	Estructura
I–49	
I–50	
I–51	
I–52	
I–53	

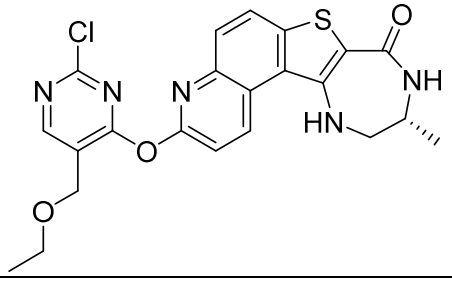
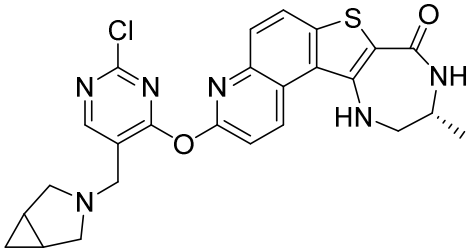
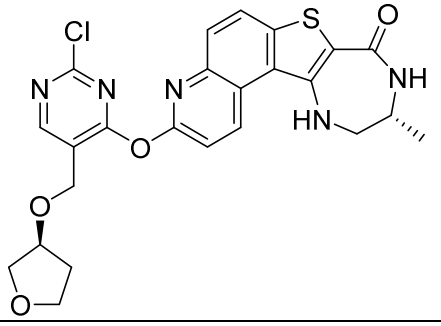
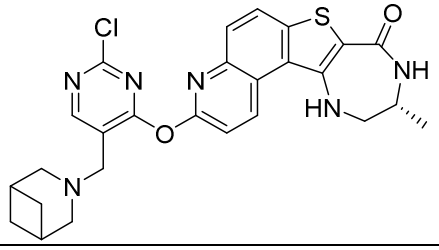
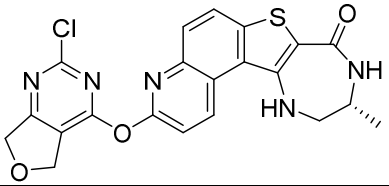
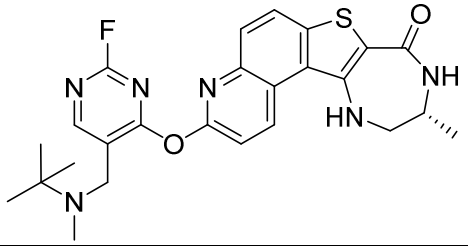
Compuesto N.º	Estructura
I–54	
I–55	
I–56	
I–57	
I–58	
I–59	
I–60	

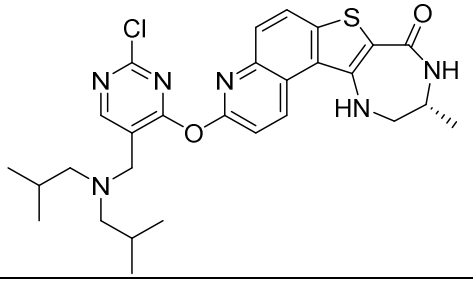
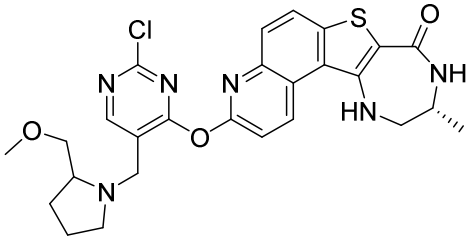
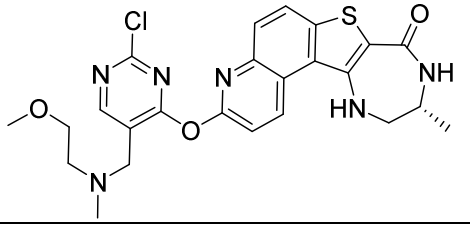
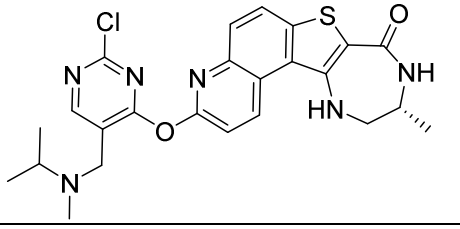
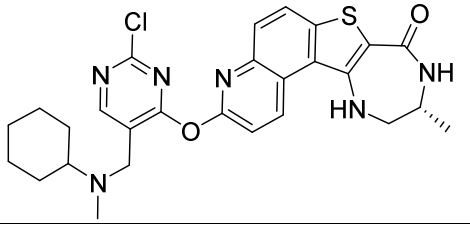
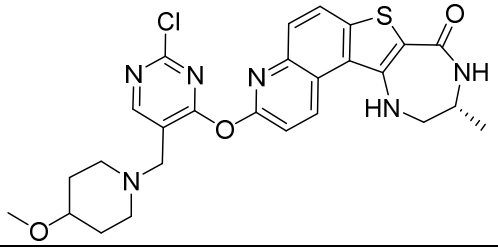
Compuesto N.º	Estructura
I–61	
I–62	
I–63	
I–64	
I–65	
I–66	

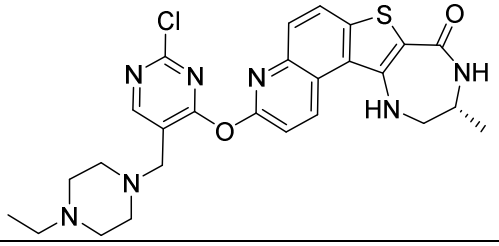
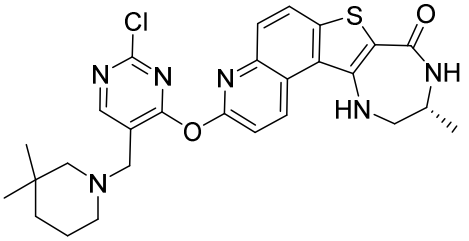
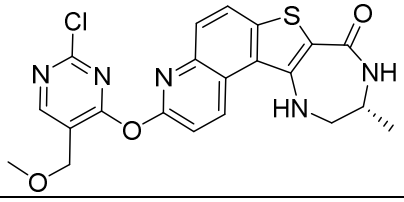
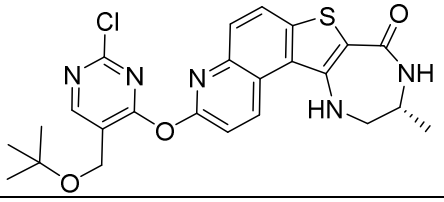
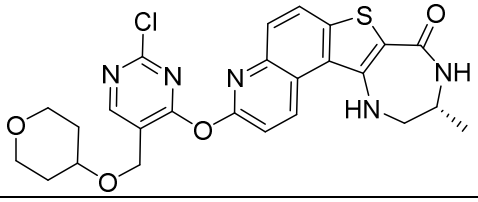
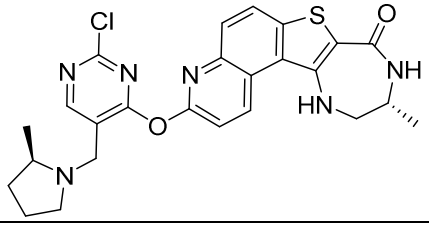
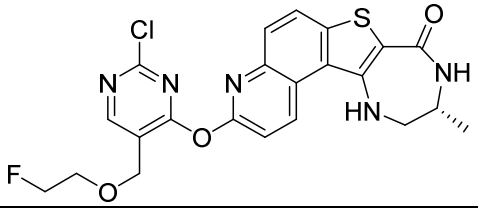
Compuesto N.º	Estructura
I–67	
I–68	
I–69	
I–70	

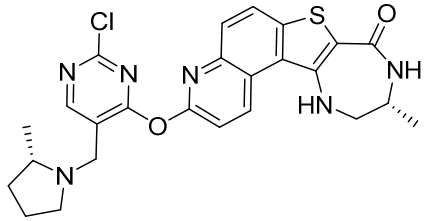
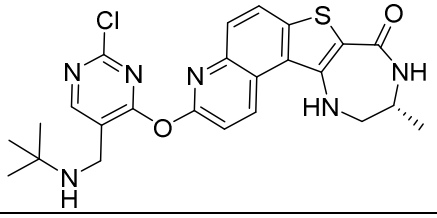
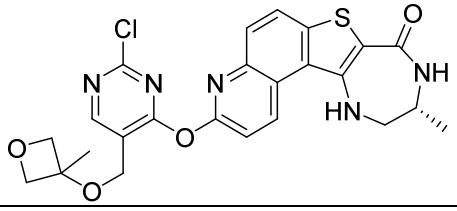
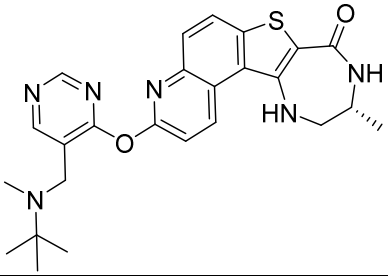
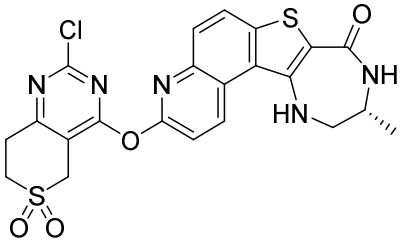
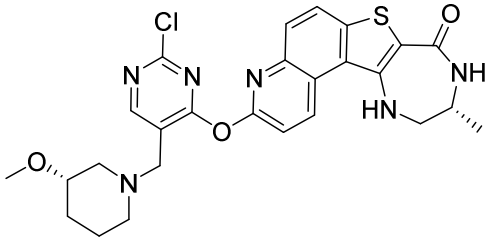
Compuesto N.º	Estructura
I–71	
I–72	
I–73	
I–74	
I–75	

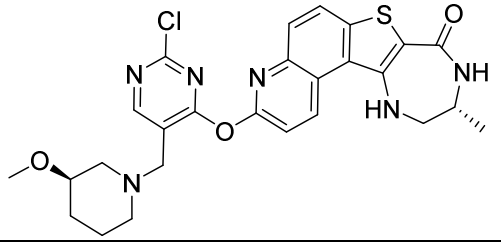
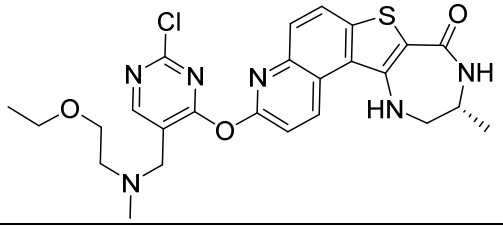
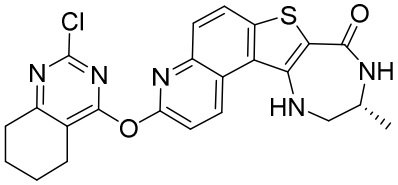
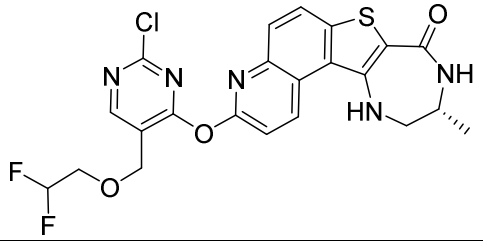
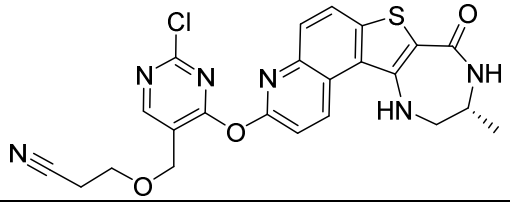
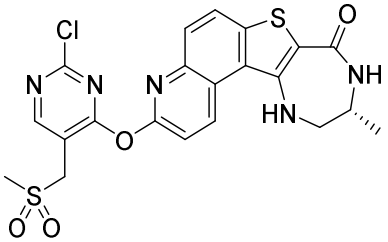
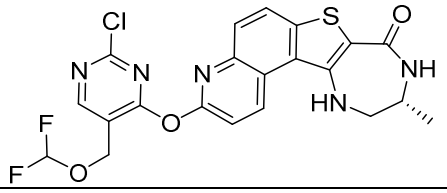
Compuesto N.º	Estructura
I–76	
I–77	
I–78	
I–79	
I–80	
I–81	

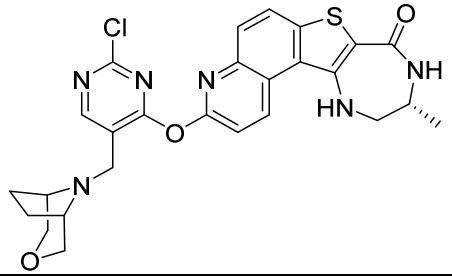
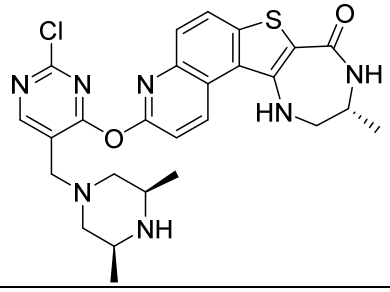
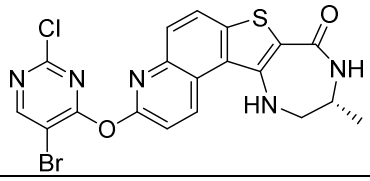
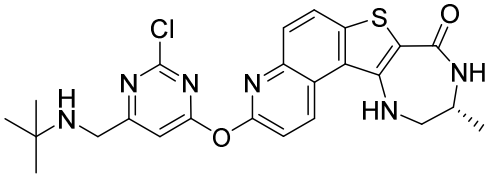
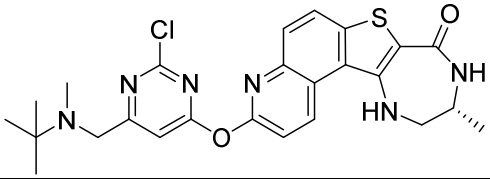
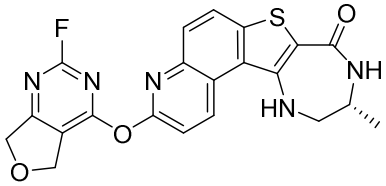
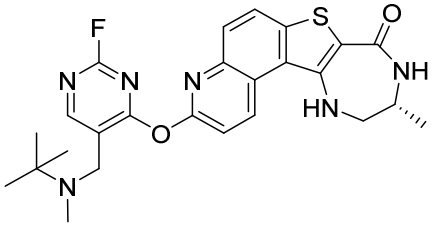
Compuesto N.º	Estructura
I–82	
I–83	
I–84	
I–85	
I–86	
I–87	

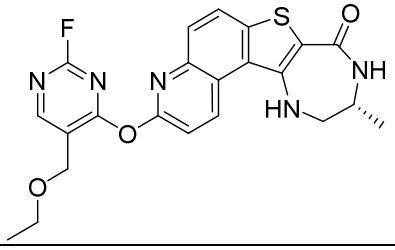
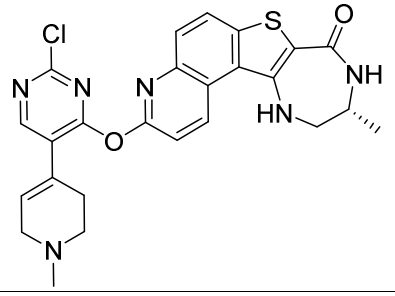
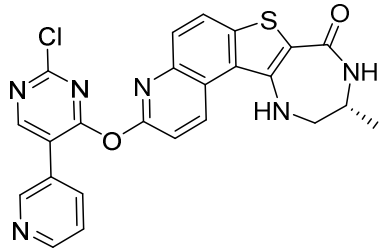
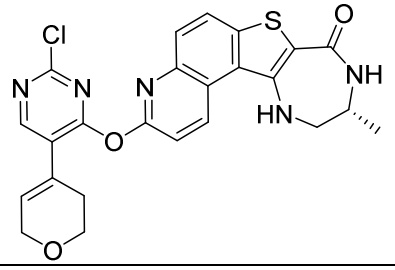
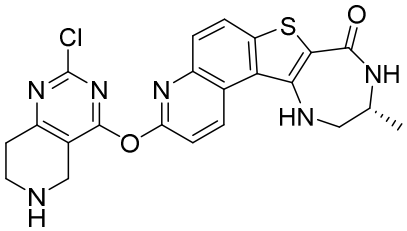
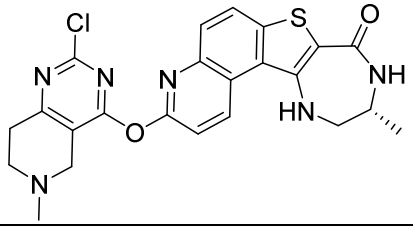
Compuesto N.º	Estructura
I–88	
I–89	
I–90	
I–91	
I–92	
I–93	

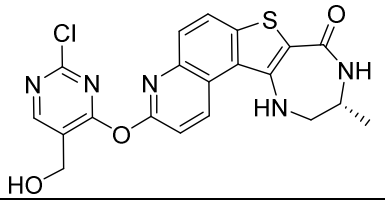
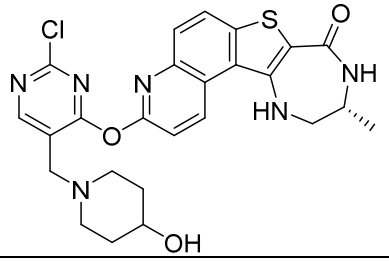
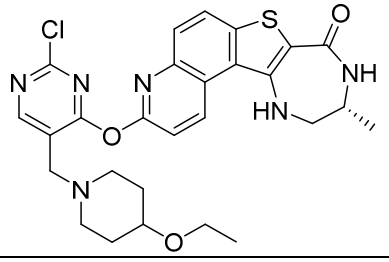
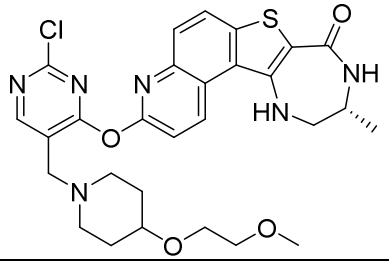
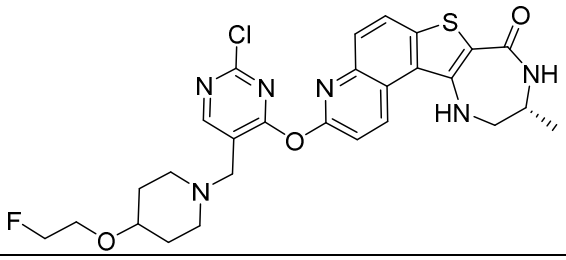
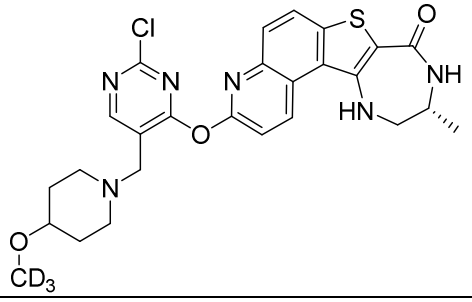
Compuesto N.º	Estructura
I–94	
I–95	
I–96	
I–97	
I–98	
I–99	
I–100	

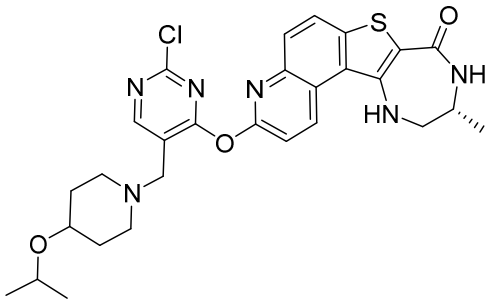
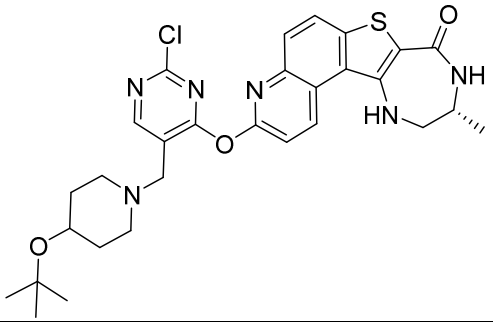
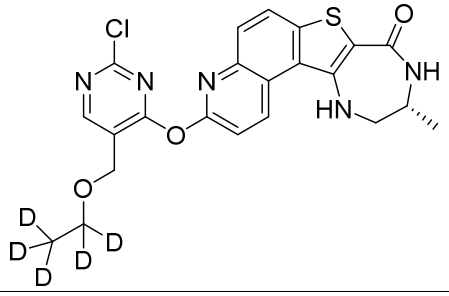
Compuesto N.º	Estructura
I–101	
I–102	
I–103	
I–104	
I–105	
I–106	

Compuesto N.º	Estructura
I–107	
I–108	
I–109	
I–110	
I–111	
I–112	
I–113	

Compuesto N.º	Estructura
I–114	
I–115	
I–116	
I–117	
I–118	
I–119	
I–120	

Compuesto N.º	Estructura
I–121	
I–122	
I–123	
I–124	
I–125	
I–126	

Compuesto N.º	Estructura
I–127	
I–128	
I–129	
I–130	
I–131	
I–132	

Compuesto N.º	Estructura
I–133	
I–134	
I–135	

[00134] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto representado en la **Tabla 1** o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[00135] De acuerdo con otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, la cantidad de

compuesto en las composiciones de esta invención es aquella que resulta eficaz para inhibir de manera medible MK2 o un mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas formas de realización, se formula una composición de esta invención para su administración a un paciente que la necesite. En algunas formas de realización, se formula una composición de esta invención para su administración oral a un paciente.

[00136] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, son administrados en cualquier cantidad y cualquier ruta de administración que resulte eficaz para el tratamiento o el alivio de la gravedad de un trastorno contemplado en el presente documento (es decir, una enfermedad o trastorno mediado por MK2). La cantidad exacta requerida varía de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente en particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de dosis unitaria para su facilidad de administración y uniformidad de dosis.

[00137] Las composiciones de la presente invención pueden administrarse de manera oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, intraperitoneal, intracisternal o por medio de un depósito implantado. En algunas formas de realización, las composiciones se administran de manera oral, intraperitoneal o intravenosa.

[00138] Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden ser formuladas de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes adecuados de dispersión o humectación y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o solvente no tóxico aceptable parenteralmente, por ejemplo en forma de una solución en 1,3–butanodiol. Entre los vehículos y solventes

aceptables que pueden utilizarse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Adicionalmente, los aceites estériles, fijos se utilizan convencionalmente como solvente o medio de suspensión.

[00139] Con este objetivo, puede usarse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono– o di–glicéridos sintéticos. Aceites grasos, como, por ejemplo, ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa o agentes dispersantes semejantes de uso frecuente en la formulación de formas de dosis farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes de uso frecuente, como, por ejemplo, Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o reforzadores de biodisponibilidad de uso frecuente en la fabricación de formas de dosis farmacéuticamente aceptables sólidas, liquidas u otras pueden servir para los fines de la formulación.

[00140] Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio estéril inyectable antes del uso.

[00141] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo se desea desacelerar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Lo anterior puede lograrse usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con solubilidad deficiente en agua. La velocidad de la absortaron del compuesto posteriormente depende de su

velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y forma cristalina. De manera alternativa, la absortaron retardada de una forma parenteral de un compuesto administrado se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depot (depósito de liberación prolongada) inyectable se hacen moldeando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables como, por ejemplo, poliláctido–poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular que se utiliza, la velocidad del compuesto puede ser controlada. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(orto ésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables depot son también preparados mediante la inmovilización del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

[00142] En algunas formas de realización, puesto que las composiciones farmacéuticamente aceptables se formulan para administración oral. Dichos formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas formas de realización, composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras formas de realización, composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administrados oralmente en cualquier forma de dosis aceptable oralmente incluyendo, aunque no taxativamente, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores usados frecuentemente incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, como, por ejemplo, estearato de magnesio, también se agregan normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes

emulsionantes y de suspensión. De así desearlo, ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes pueden ser agregados también.

[00143] Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, citrato de sodio o dicalcio fosfato y/o a) materiales de relleno o extensores como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglomerantes como por ejemplo, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes como, por ejemplo, glicerol, d) agentes desintegrantes como, por ejemplo, agar–agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de solución como, por ejemplo, parafina, f) aceleradores de absorción como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, g) agentes de humectación como por ejemplo, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como, por ejemplo, arcilla de caolín y bentonita y/o i) lubricantes como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles polietileno de sodio, laurilsulfato sódico y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes amortiguadores.

[00144] Composiciones sólidas de un tipo semejante pueden usarse también como materiales de relleno en cápsulas de gelatina suaves y duras usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de la leche así como glicoles de polietileno de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubiertas y vaina como, por ejemplo, cubiertas entéricas y otras cubiertas ampliamente conocidas en la tecnología de formulaciones farmacéuticas. Pueden contener opcionalmente

agentes opacificantes y pueden también ser de una composición que libera el (los) ingrediente(s) activo(s) únicamente o de manera preferencial, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Les u composiciones sólidas de un tipo semejante pueden usarse como materiales de relleno en cápsulas de gelatina suaves y duras que usan dichos excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[00145] Los compuestos activos pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes según se destaca anteriormente. Las formas de dosificación sólida de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con cubiertas y vaina como, por ejemplo, cubiertas entéricas, cubiertas de control de liberación y otras cubiertas ampliamente conocidas en la tecnología de formulaciones farmacéuticas. En dichos formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte como, por ejemplo, sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender también, como sucede en la práctica, sustancias adicionales además de diluyentes inertes, p. ej., lubricantes de pastillado y otras ayudas de pastillado como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosis pueden comprender además agentes amortiguadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también ser de una composición que libera el (los) ingrediente(s) activo(s) únicamente o de manera preferencial, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[00146] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, aunque no taxativamente, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente a los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes de uso frecuente en la tecnología como por ejemplo, agua u otros solventes, agentes de solubilización y emulsionantes como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3–butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes como, por ejemplo, agentes de humectación, emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

[00147] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Éstas pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea solido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y en consecuencia se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

[00148] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios los cuales pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes no irritantes adecuados o portadores como, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio la cual es sólida a temperatura ambiente pero liquida a temperatura

corporal y en consecuencia se derriten en la cavidad del recto o la vagina y liberan el compuesto activo.

[00149] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse también tópicamente, en especial cuando la meta del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[00150] La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse a través de una formulación de supositorio rectal (consultar el texto anterior) o con una formulación adecuada de enema. También pueden usarse parches transdérmicos tópicos.

[00151] Para aplicaciones tópicas, se puede formular la composiciones farmacéuticamente aceptables en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores de administración tópica de compuestos de esta invención incluyen, aunque no taxativamente, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas puede formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, aunque no taxativamente, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2–octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[00152] En cuanto al uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en suero fisiológico isotónico, pH ajustado estériles o, preferiblemente, como

soluciones en suero fisiológico isotónico, pH ajustado estériles, o bien con o sin conservantes como, por ejemplo, cloruro de benzalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento como, por ejemplo, petrolato.

[00153] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse además mediante aerosol nasal o inhalación. Dichos composiciones se preparan de acuerdo con técnicas ampliamente conocidas en la tecnología de las formulaciones farmacéuticas y pueden prepararse como soluciones en suero fisiológico, utilizando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes convencionales de solubilización o dispersión.

[00154] Las formas de dosis para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. El componente activo es mezclado en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador necesario según corresponda. La formulación oftálmica, gotas para el oído y gotas para los ojos también están contempladas dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, los cuales ofrecen la ventaja adicional de una distribución controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden fabricarse disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio adecuado. Los reforzadores de la absorción también pueden incluirse para incrementar la circulación del compuesto por la piel. La velocidad puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz o gel de polímero.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

[00155] Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son en general útiles para la inhibición de la actividad de quinasa de una o más enzimas. Los ejemplos de quinasas que son inhibidos por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento y contra los cuales los métodos descritos en el presente documento son útiles incluyen la MK2 o un mutante del mismo.

[00156] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de una quinasa MK2 o un mutante de la misma puede ser probada *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Las pruebas *in vitro* incluyen pruebas que determinan la inhibición o bien de la actividad de fosforilación y/o las posteriores consecuencias funcionales o de la actividad ATPase de quinasa MK2 activada o un mutante de la misma. Las pruebas in *vitro* alternativas cuantifican la capacidad del compuesto de prueba para unirse a MK2. La unión del inhibidor puede medirse mediante el uso de marcadores radiactivos en el compuesto de prueba antes de la unión, aislando el complejo compuesto de prueba/MK2 y determinando la cantidad de marcador radioactivo unido. De manera alternativa, las uniones de inhibidor pueden determinarse realizando un experimento de competencia donde los compuestos de prueba son incubados con quinasa MK2 unida a ligandos radioactivos conocidos. las condiciones detalladas correspondientes a las pruebas de un compuesto utilizadas en esta invención como inhibidor de MK2 o un mutante de la misma, se establecen más adelante en los Ejemplos.

[00157] De acuerdo con una forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un

compuesto de esta invención o una composición que comprende dicho compuesto.

[00158] De acuerdo con otra forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma, en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un método de inhibición irreversible de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma, en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención o una composición que comprende dicho compuesto.

[00159] De acuerdo con otra forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma, en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. De acuerdo con ciertas formas de realización, la invención se refiere a un método de inhibición irreversible de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma, en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. En otras formas de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MK2, en un paciente que lo necesite, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable de la misma. Dichos trastornos se describen con detalles en el presente documento.

MK2 Quinasa

[00160] La proteína quinasa 2 activada por quinasa MAP ("MK2") es una enzima que en los seres humanos es codificada por el gen *MAPKAPK2*. Dicho gen codifica un miembro de la familia Ser/Thr proteína quinasa. Esta quinasa es regulada a través de la fosforilación directa por p38 MAP quinasa. En conjunto con la p38 MAP quinasa, se sabe que esta quinasa participa en numerosos procesos celulares incluyendo las respuestas de estrés y las respuestas inflamatorias, la exportación nuclear, la regulación de la expresión genética y la proliferación celular. Se demostró que la proteína de choque térmico HSP27 era uno de los sustratos de esta quinasa *in vivo*. Se han hallado para este gen dos variantes de transcripción que codifican dos isoformas diferentes.

[00161] MK2 es una proteína de dominios múltiples que consiste en un dominio rico en prolina de terminal N, un dominio catalítico, un dominio autoinhibidor y el terminal C, una señal de exportación nuclear NES) y una señal de localización nuclear (NLS). Se han caracterizado dos isoformas de MK2 humana. Una isoforma consiste en 400 aminoácidos y la otra isoforma 370 residuos que se piensan son una variante trenzada que carece del terminal C NLS. MK2 está ubicada en el núcleo de la célula y después de la unión y la fosforilación por p38, MK2 NES se vuelve funcional y ambas quinasas son transportadas conjuntamente hacia el exterior del núcleo hacia el citoplasma. De manera interesante, el transporte del complejo MK2/p38 no requiere una MK2 activa catalíticamente, puesto que el mutante de sitio activo, Asp207Ala, es todavía transportado hacia el citoplasma. Se piensa que la fosforilación de la MK2 humana por p38 en los residuos T222, S272 y T334 activan la enzima induciendo un cambio conformacional del dominio autoinhibidor exponiendo así el sitio activo para la unión de sustratos. Las mutaciones de dos residuos de dominio autoinhibidores W332A y K326E en MK2 murino demuestra un incremento de la

actividad basal y una eliminación del terminal C del dominio autoinhibidor que convierte la enzima en activa constitutivamente, proporcionando evidencia adicional del papel que cumple este dominio en la inhibición de la actividad MK2.

[00162] Las enfermedades o trastornos vinculados con MK2 que son tratados mediante compuestos de la presente invención incluyen trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, trastornos inflamatorios agudos, trastornos autoinflamatorio, trastornos fibróticos, trastornos metabólicos, neoplasias o trastornos cardiovasculares o cerebrovascular. Por ende, en algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MK2 en un paciente que lo necesite, en donde dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado o composición del mismo. Dichas enfermedades o trastornos mediados por MK2 incluyen, aunque no taxativamente, aquellos descritos en el presente documento.

[00163] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico y/o agudo y/o un trastorno autoinflamatorio. Los trastornos autoinmunes y/o inflamatorios y/o autoinflamatorios ejemplo incluyen: enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), esclerosis, múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriática, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, síndromes periódicos vinculados a criopirina, síndrome Muckle–Wells, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal, síndrome periódico vinculado al receptor de TNF, pancreatitis aguda y crónica, aterosclerosis, gota, espondilitis anquilosante, trastornos fibroticos (por ejemplo, fibrosis hepática o fibrosis pulmonar idiopática), nefropatía, sarcoidosis, escleroderma, anafilaxia, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2),

retinopatía diabética, enfermedad de Still, vasculitis, sarcoidosis, inflamación pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, degeneración macular seca y húmeda relacionada con la edad, síndromes hemolíticos autoinmunes, hepatitis inflamatoria y autoinmune, neuropatía autoinmune, insuficiencia ovárica autoinmune, orquitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad autoinmune vinculada a implantes de silicona, síndrome de Sjögren, fiebre mediterránea familiar, lupus eritematoso sistémico, síndromes de vasculitis (por ejemplo, arteritis temporal, de Takayasu y de las células gigantes, enfermedad de Behçet o granulomatosis de Wegener), vitiligo, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, anemias), autoinmunidad inducida por fármacos, tiroiditis de Hashimoto, hipofisitis, púrpura idiopática trombocítica, autoinmunidad inducida por metales, miastenia gravis, pénfigo, sordera autoinmune (por ejemplo, enfermedad de Meniere), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndromes autoinmunes vinculados a HW, enfermedad de Gullain–Barre, enfermedad de Addison, síndrome antifosfolípidos, asma, dermatitis atópica, enfermedad celiaca, síndrome de Cushing, dermatomiositis, atrofia adrenal idiopática, trombocitopenia idiopática, síndrome de Kawasaki, Síndrome de Lambert–Eaton, anemia perniciosa, polinosis, poliarteritis nodosa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, Síndrome de Raynaud, Síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de Schmidt, tirotoxidosis, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, choque tóxico inducido por exotoxina, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, glomerulonefritis, peritonitis, cistitis intersticial, inflamaciones inducidas por hiperoxia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), vasculitis, reacción de injerto contra anfitrión (por ejemplo, enfermedad de injerto contra anfitrión), rechazos de aloinjertos (por ejemplo, rechazo agudo a aloinjerto o rechazo crónico a aloinjerto), rechazo temprano a trasplante (por ejemplo, rechazo agudo

a aloinjerto), lesión de reperfusión, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático o fibromialgia), infecciones crónicas, meningitis, encefalitis, miocarditis, gingivitis, trauma posterior a cirugía, lesiones de tejidos, lesiones cerebrales traumáticas, enterocolitis, sinusitis, uveítis, inflamación ocular, neuritis óptica, úlceras gástricas, esofagitis, peritonitis, periodontitis, dermatomiositis, gastritis, miositis, polimialgia, neumonía y bronquitis.

[00164] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediato por MK2 es un trastorno fibrótico. Los trastornos fibróticos ejemplo incluyen esclerosis/escleroderma sistémica, nefritis por lupus, enfermedad del tejido conectivo, curación de heridas, cicatriz quirúrgica, lesión de médula espinal, cicatriz del SNC, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o fibrosis cística), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome del distrés respiratorio en el adulto, lesión pulmonar aguda, lesión pulmonar inducida por fármaco, glomerulonefritis, enfermedad renal crónica (por ejemplo, nefropatía diabética), nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis del tracto alimentario o gastrointestinal, fibrosis renal, fibrosis hepática o biliar, fibrosis del hígado (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis C o carcinoma hepatocelular), cirrosis (por ejemplo, cirrosis biliar primaria o cirrosis debido a enfermedad del hígado graso (por ejemplo, esteatosis alcohólica y no alcohólica)), fibrosis inducida por radiación (por ejemplo, cabeza y cuello, gastrointestinal o pulmonar), colangitis esclerosante primaria, reestenosis, fibrosis cardiaca (por ejemplo, fibrosis endomiocardial o fibrosis atrial), cicatriz oftálmica, fibroesclerosis, cáncer fibrótico, fibroides, fibroma, fibroadenomas, fibrosarcomas, arteriopatía por trasplante, queloides, fibrosis mediastinal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva y fibrosis sistémica nefrogénica.

[00165] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno metabólico. Los trastornos metabólicos ejemplo incluyen

obesidad, resistencia a esteroides, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico.

[00166] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es una neoplasia. Las neoplasias ejemplo incluyen el cáncer. En algunas formas de realización, las neoplasias ejemplo incluyen trastornos de angiogénesis, mieloma múltiple, leucemias (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda y crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda o leucemia promielocítica), linfomas (por ejemplo, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de las células del manto, linfoma de las células pilosas, linfoma de Burkitt, tumores del mastocito, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no Hodgkin), síndrome mielodisplásicos, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma; astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, queratoctantoma, cáncer folicular tiroideo, sarcoma de Kaposi, melanoma, teratoma, rabdomiosarcoma, trastornos óseos y metastásicos, así como cáncer del hueso, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, pulmón (por ejemplo, cáncer pulmonar de células no pequeñas o cáncer pulmonar de células pequeñas), hígado, páncreas, nervios, cerebro (por ejemplo, glioma o glioblastoma multiforme), cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículos, vejiga, riñón, seno, vesícula biliar, cerviz, tiroides, próstata y piel.

[00167] En algunas formas de realización, el trastorno mediado por MK2 es un trastorno cardiovascular o cerebrovascular. Los trastornos cardiovasculares ejemplo incluyen aterosclerosis, reestenosis de una arteria coronaria aterosclerótica, síndrome coronario agudo, infarto al miocardio, vasculopatía de aloinjerto cardiaco y accidente cerebrovascular. Las enfermedades cerebrovasculares ejemplo incluyen trastornos del sistema nervioso central con un

componente inflamatorio o apoptótico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de médula espinal, isquemia neuronal y neuropatía periférica.

EJEMPLIFICACIÓN

[00168] Según se representa en los ejemplos más adelante, en ciertas formas de realización ejemplo, se preparan los compuestos de acuerdo con los procedimientos generales siguientes. Cabe apreciar que, si bien los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los métodos generales siguientes y otros métodos conocidos para los expertos en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subcategorías y especies de cada uno de estos compuestos, según se describe en el presente documento.

[00169] Los compuestos con alto contenido de enantiómeros de la invención se prepararon con alto contenido de enantiómeros usando materias primas quirales o fueron separados después de la reacción con una materia prima racémica, usando cromatografía quiral. Para los compuestos preparados como mezclas racémicas o diastereoméricas, pueden prepararse los isómeros sencillos en forma ópticamente pura mediante materias primas quirales o cromatografía quiral.

[00170] En los ejemplos ilustrativos siguientes, se realizaron las reacciones a temperatura ambiente, en la gama de 18–25 °C salvo que se indique de otro modo. Las soluciones orgánicas fueron deshidratadas con sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidro y la evaporación del solvente se realizó en un evaporador giratorio a presión reducida. En general, las reacciones fueron seguidas por TLC o LCMS y los tiempos de reacción son representativos. Los rendimientos se presentan únicamente como ilustración no son necesariamente aquellos obtenidos mediante un desarrollo diligente del proceso.

[00171] Las reacciones en microondas se realizaron con un sistema de microondas Biotage Explorer. Los datos de ^{1}H RMN están en valores delta para

los protones de diagnóstico principales, se presentan en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS) o solvente residual. Los espectros ^{1}H RMN fueron determinados a 400 MHz. Las relaciones de solvente se presentan en términos volumen:volumen (v/v). Los datos de espectros de masas (MS) fueron generados en un sistema LCMS donde el componente HPLC comprendía en general o bien un instrumento Agilent o Shimadzu LCMS–2020 Instrument y fue procesada en un Sepax BR–C18 (4,6 x 50 mm, 3 µm o semejante, eluyendo con eluyente ácido (por ejemplo, usando un gradiente entre 0–95% agua/acetonitrilo con 0,1% ácido fórmico o ácido trifluoroacético). Los cromatogramas se hicieron en electropulverización (ESI) positivo, negativo y/o UV. Los valores LCMS de m/z se proporcionan completos y en general, se informan únicamente los iones que indican la masa precursora. Salvo que se indique de otro modo, el valor citado es el (M+H) o (M+1) para el modo de ion positivo. Se realizó HPLC preparatoria en sílice de fase invertida C_{18} usando mezclas polares decrecientes como eluyentes, por ejemplo **mezclas polares decrecientes** de agua y acetonitrilo que contienen 1% de ácido trifluoroacético.

[00172] Los productos intermedios con alto contenido de enantiómeros y finales fueron sintetizados usando materiales quirales disponibles comercialmente y su estereoquímica fue registrada como absoluta. Salvo que se especifique de otro modo, las materias primas estaban disponibles en el mercado o se sintetizaron de acuerdo con métodos conocidos.

Tabla de abreviaturas

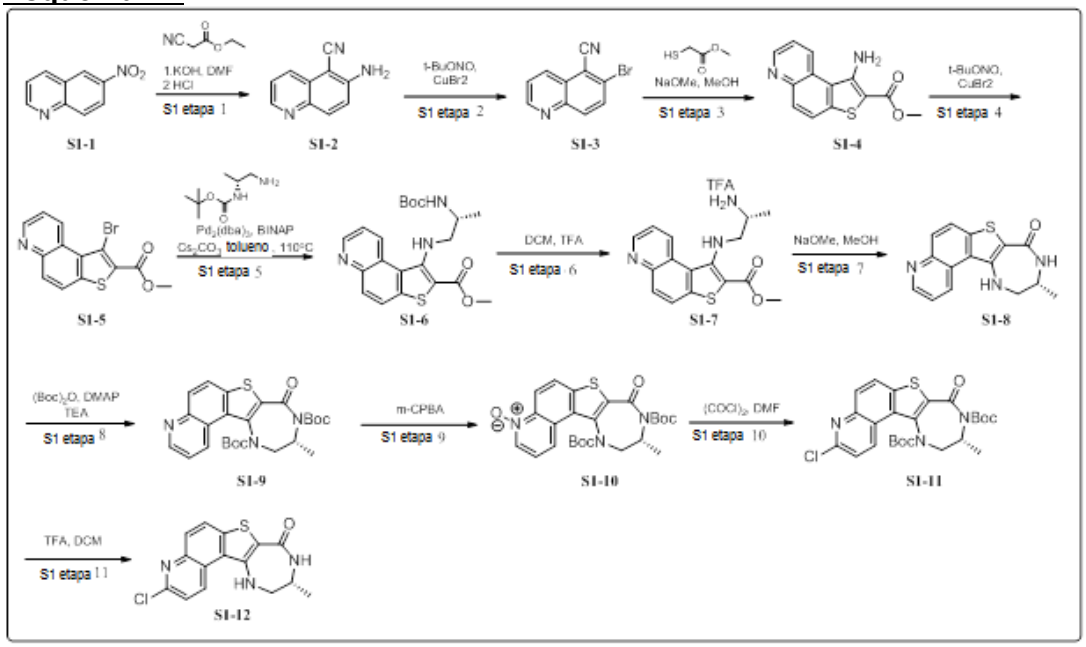
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografía de capa fina
THF	tetrahidrofurano
DMF	N,N–dimetilformamida
EtOAc	etil acetato

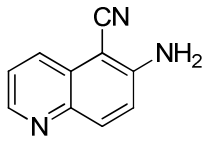
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
ACN/MeCN	acetonitrilo
mCPBA	ácido *m*–cloroperoxibenzoico
DIPEA (Base de Hünig)	N,N–diisopropiletilamina
TBAF	Fluoruro de tetra–N–butilamonio
PMB	*p*–metoxibencilo
rac	racémico
DMAP	4–dimetilaminopiridina
dba	dibenciloidenacetona
dppf	1,1'–bis(difenilofosfino) ferroceno
Xantphos	4,5–Bis(difenilofosfino)–9,9–dimetiloxanteno
DavePhos	2–Diciclohexilfosfino–2′–(*N*,*N*–dimetilamino)bifenilo
SPhos	2–Diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenilo
BINAP	(±)–2,2'–Bis(difenilofosfino)–1,1'–binaftilo
BrettPhos–G1	Cloro[2–(diciclohexilfosfino)–3,6–dimetoxi–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenilo][2–(2–aminoetilo)fenilo]paladio(II)
h	hora
min	minuto
aq	acuoso
g	gas
sat	saturado

[00173] Los números de compuesto utilizados en los Ejemplos más adelante corresponden a números de compuesto establecidos en la **Tabla 1**, *supra*.

Síntesis de productos intermedios frecuentes

Esquema 1A



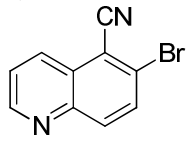


S1–2

S1–Paso 1: Síntesis de 6–aminoquinolin–5–carbonitrilo (S1–2)

[00174] A una solución de 6–nitroquinolina (100 g, 0,57 mol) en dimetilformamida (1 L), se agregó hidróxido de potasio (96,4 g, 1,7 mol) y etil cianoacetato (183,3 mL, 1,7 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo obtenido, se agregó 30% HCl (1,0 L) y se agitó a 100 ºC durante 3h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se alcalinizó con solución 2 N de hidróxido de sodio (800 g) y se formó un sólido. Se filtró el sólido y se lavó con agua. Seguidamente se disolvió en 20 volúmenes de acetato de etilo y se calentó hasta 60 ºC y se trató con carbón (20,0 g) durante 1 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y concentrada a presión reducida. El sólido amarillo

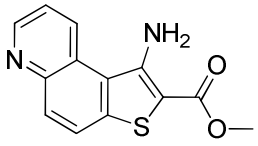
obtenido fue deshidratado para producir el compuesto titular **S1–2 (**55,0g, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 6,84 (br s, 2H), 7,26 (d, *J = 9,3 Hz*, 1H), 7,51 (dd, *J = 4,2 Hz, 8,3 Hz*, 1H), 7,90 (d, *J = 9,3 Hz*, 1H), 8,03 (d, *J =8,3 Hz*, 1H), 8,60 (d, *J= 4,2 Hz*, 1H). MS m/z (M+H): 170,1.



S1–3

S1–Paso 2: Síntesis de 6–bromoquinolin–5–carbonitrilo (S1–3)

[00175] A una solución de 6–aminoquinolin–5–carbonitrilo (**S1–2**) (55,0 g, 325 mmol) en acetonitrilo (1,3 L), se agregó nitrito de *ter–butilo* (102 mL, 858,5 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a 0 °C durante 1 h. Posteriormente se agregó cobre (II) bromuro (115 g, 520 mmol) a 0 °C y se agitó y posteriormente se calentó hasta 60 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción fue enfriada posteriormente hasta temperatura ambiente y se agregó agua (2,5L). Se extrajo esta mezcla con 2% cloroformo en metanol (2,5L). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido que se había formado mientras se realizaba la concentración fue filtrado y deshidratado para producir el compuesto titular **S1–3** (45,0g, 62%) en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7,85 (dd, *J = 4,2 Hz, 8,5 Hz*, 1H), 8,15 (d, *J = 9,1 Hz*, 1H), 8,28 (d, *J =9,0 Hz*, 1H), 8,48 (d, *J= 8,5 Hz*, 1H), 9,10 (d, *J =3,6 Hz, 1H)*. MS m/z (M+H): 233,2.

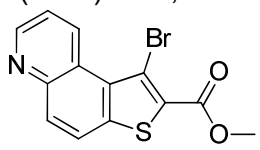


S1–4

S1–Paso 3: Síntesis de metilo 1–aminotieno [3,2–f] quinolin–2–carboxilato (S1–4)

[00176] A una solución de 6–bromoquinolin–5–carbonitrilo (**S1–3**) (45,0 g, 193

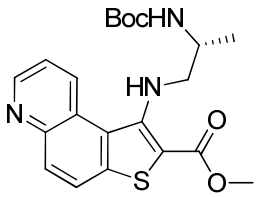
mmol) en metanol (500 mL), se agregó metóxido de sodio (20,8 g, 386 mmol) seguido de tioglicolato de metilo (30,7 g, 289,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 90 ºC durante 4 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido fue diluido con agua y agitado durante 15 min a temperatura ambiente, tiempo después del cual se formó un sólido. Se filtró el sólido y se secó para producir el compuesto titular **S1–4** (40 g, 80%) en forma de un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 3,84 (s, 3H), 7,09 (br s, 2H), 7,68 (dd, *J = 4,2 Hz, 8,5 Hz*, 1H), 8,03 (d, *J = 8,9 Hz*, 1H), 8,15 (d, *J = 8,9 Hz*, 1H), 8,93 (d, *J = 3,5 Hz*, 1H), 9,12 (d, *J = 8,5 Hz*, 1H). MS m/z (M+H): 259,0



S1–5

S1–Paso 4: Síntesis de 1–bromotieno [3, 2–f] quinolin–2–carboxilato de metilo (S1–5)

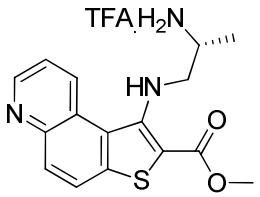
[00177] A una solución de 1–aminotieno [3, 2–f] quinolin–2–carboxilato de metilo (**S1–4**) (40 g, 154,8 mmol) en acetonitrilo (1000 mL), se agregó ter–butil nitrito (27,6 mL, 232 mmol) en forma de gotas a 0 ºC y se agitó durante 1 h a 0 °C. A la mezcla obtenida, se agregó cobre (II) bromuro (41,5 g, 185,8 mmol) en porciones a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua (3,0 L) y extraída con 2% metanol en cloroformo (3,0 L). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto titular **S1–5** (20 g, 40%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 3,93 (s, 3H), 7,77 (dd, *J = 4,2 Hz, 8,7 Hz*, 1H), 8,14 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,40 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 9,02 (d, *J = 3,1 Hz*, 1H), 10,10 (d, *J = 8,8 Hz*, 1H). MS m/z (M+H): 323,9.



S1–6

S1–Paso 5: Síntesis de 1–[[(2R)–2–(*ter*–*but*oxicarbonilamino)propil] amino]tieno[3,2–f]quinolin–2–carboxilato de metilo (S1–6)

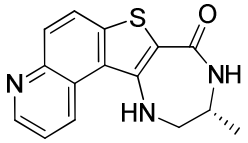
[00178] A una solución de metilo 1–bromotieno [3, 2–f] quinolin–2–carboxilato (**S1–5)** (14 g, 43,4 mmol) en tolueno (140 mL), carbonato de cesio (28,3 g, 86,9 mmol) y 1–aminopropan–2–ilcarbamato de (R)–ter–butilo (11,3 g, 65,0 mmol, preparado según se describe en el Esquema 2, más adelante) se agregó a temperatura ambiente y se desgasificó durante 15 min. A la mezcla obtenida, se agregó BINAP (2,7g, 4,3 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (3,9 g, 4,3 mmol) a temperatura ambiente y nuevamente se desgasificó durante 10 min. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 110 ºC durante 16 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y lavada con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir el compuesto titular **S1–6** (12 g, 66%) en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,01 (d, *J=6,5 Hz,* 3H), 1,34 (s, 9H), 3,12 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,55 (t, *J=7,0 Hz,* 1H), 6,71 (br s, 1H), 7,70 (dd, *J= 4,2 Hz, 8,3 Hz,* 1H), 8,04 (d, *J= 9,0 Hz,* 1H), 8,21 (d, *J=9,0 Hz,* 1H), 8,94 (d, *J=3,9 Hz,* 1H), 9,04 (d, *J=8,3 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 416,1.



S1–7

S1–Paso 6: Síntesis de 1–[[(2R)–2–aminopropil]amino]tieno[3,2–f]quinolin–2–carboxilato trifluoroacetato de metilo (S1–7)

[00179] A una solución de 1–[[(2R)–2–(*ter*–*but*oxicarbonilamino)propil] amino]tieno[3,2–f]quinolin–2–carboxilato de metilo (**S1–6**) (11g, 26,0 mmol) en diclorometano (120 mL), se agregó ácido trifluoroacético (24,0 g, 211,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 25 ºC durante 2 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se destiló juntamente con diclorometano (3 x 20 mL) para producir el compuesto titular compuesto **S1–7** (9,0 g, crudo) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,26 (d, *J=6,2 Hz,* 3H), 3,16–3,19 (m, 1H), 3,36–3,49 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,39 (br s, 1H), 7,76 (dd, *J= 4,2 Hz, 8,5 Hz,* 1H), 7,86 (br s, 2H), 8,09 (d, *J= 9,0 Hz,* 1H), 8,27 (d, *J= 9,0 Hz,* 1H), 8,99 (d, *J= 4,2 Hz,* 1H), 9,10 (d, *J=8,5 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 316,1.

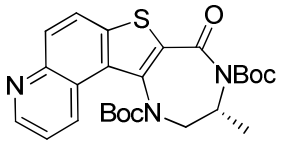


S1–8

S1–Paso 7: Síntesis de (14R)–14–Metil–20–tia–16,17,18–triazatetraciclooctadeca–2(6),3(8),4,9(16),10,12–hexaen–15–ona (S1–8)

[00180] A una solución de sal de trifluoroacetato de 1–[[(2R)–2–aminopropil]amino]tieno[3,2–f]quinolin–2–carboxilato de metilo (**S1–7**) (9,0 g, 28,5 mmol) en metanol (640 mL), se agregó metóxido de sodio (7,7 g, 142,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 90 ºC durante 12 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido fue diluido con agua y se agitó durante 15 min, tiempo durante el cual se había formado un sólido. Se filtró el sólido y se deshidrató en vacío para producir el compuesto titular **S1–8** (4,5 g, 55%) en forma de sólido verde. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J=6,7 Hz,* 3H), 3,46 (d, *J=2,4Hz*, 2H), 3,59–3,61

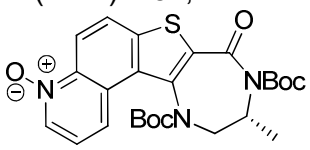
(m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 7,64 (dd, *J= 4,2 Hz, 8,5 Hz,* 1H), 7,94 (d, *J=8,8 Hz,* 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,09 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 8,89 (d, *J= 4,0 Hz,* 1H), 9,15 (d, *J=8,5 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 284,1.



S1–9

S1–Paso 8: Síntesis de (20R)–20–metil–21–oxo–34–tia–26,27,28–triazatetraciclooctadeca–8(12),9(14),10,15(26),16,18–hexaeno–27,28–dicarboxilato de di–*ter*–*but*il (S1–9)

[00181] A una solución de (14R)–14–metil–20–tia–16,17,18–triazatetraciclooctadeca–2(6),3(8),4,9(16),10,12–hexaen–15–ona (**S1–8**) (4,5 g, 15,9 mmol) en diclorometano (100 mL), se agregó 4–dimetilaminopiridina (0,5g, 4,0 mmol) y trietilamina (5,5 mL, 39,7 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 10 min, posteriormente se agregó di–*ter*–*but*ildicarbonato (15,5 mL, 67,5 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 4 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir el compuesto titular **S1–9** (6,8 g, 88%) en forma de sólido blanco. MS m/z (M+H): 484,2.

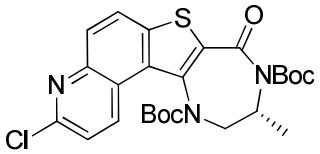


S1–10

S1–Paso 9: Síntesis de (20R)–20–metil–26–oxido–21–oxo–35–tia–27,28–diaza–26–azoniatetraciclooctadeca–8(12),9(14),10,15(26),16,18–hexaeno–27,28–dicarboxilato de di–*ter*–*but*ilo (S1–10)

[00182] A una solución de (20R)–20–metil–21–oxo–34–tia–26,27,28–

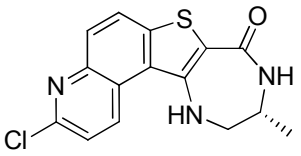
triazatetraciclooctadeca–8(12),9(14),10,15(26),16,18–hexaeno–27,28–dicarboxilato de di–*ter*–*but*ilo (**S1–9**) (6,8 g, 14,0 mmol) en diclorometano (200 mL), se agregó ácido m–cloroperoxibenzoico (3,6 g, 21,0 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 30 ºC durante 3 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua helada y extraída con diclorometano. La capa de diclorometano fue lavada con solución de bicarbonato de sodio, deshidratada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo obtenido fue triturado con éter dietílico para producir el compuesto titular **S1–10** (6,5 g, 92%) en forma de sólido amarillo pálido. MS m/z (M+H): 500,1.



S1–11

S1–Paso 10: Síntesis de (20R)–16–cloro–20–metil–21–oxo–34–tia–26,27,28–triazatetraciclooctadeca–8(13),9,11(16),14(26),15(17),18–hexaeno–27,28–dicarboxilato de di–*ter*–*but*ilo (S1–11)

[00183] A una solución de (20R)–20–metil–26–oxido–21–oxo–35–tia–27,28–diaza–26–azoniatetraciclooctadeca–8(12),9(14),10,15(26),16,18–hexaeno–27,28–dicarboxilato de di–*ter*–*but*ilo (**S1–10**) (4,0 g, 8,0 mmol) en dimetilformamida (100 mL), se agregó cloruro de oxalilo (1,03 mL, 12,0 mmol) en forma de gotas a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido fue diluido con agua y agitado durante 5 min. tiempo durante el cual se formó un sólido. El sólido fue aislado mediante filtración y lavado con éter de petróleo para producir el compuesto titular **S1–11** (3,9 g, 93%) en forma de sólido color hueso. MS m/z (M+H): 518,1.

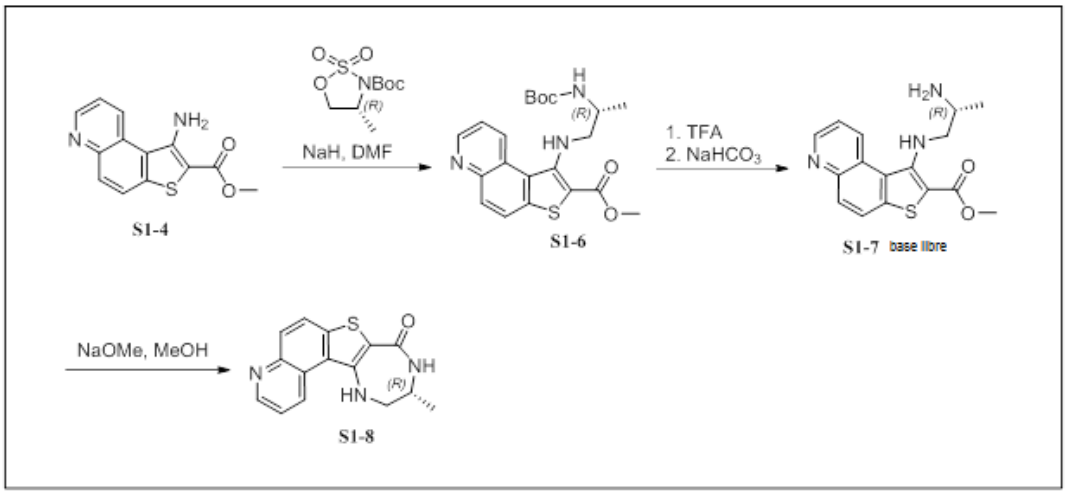


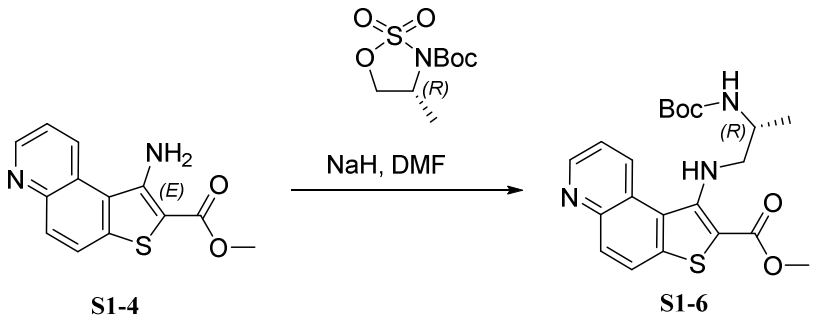
S1–12

S1–Paso 11: Síntesis de (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (S1–12)

[00184] A una solución de (20R)–16–cloro–20–metil–21–oxo–34–tia–26,27,28–triazatetraciclooctadeca–8(13),9,11(16),14(26),15(17),18–hexaeno–27,28–dicarboxilato de di–*ter*–*but*ilo (**S1–11)** (3,0 g, 5,8 mmol) en diclorometano (30,0 mL), se agregó ácido trifluoroacético (3,3 g, 28,9 mmol) en forma de gotas a 0 ºC. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se destiló juntamente con diclorometano tres veces. El residuo obtenido se alcalinizó con solución saturada de bicarbonato de sodio (pH ~8), y se formó un sólido. Se filtró el sólido y se secó para producir el compuesto titular **S1–12** (1,8 g, 96%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J=6,7 Hz,* 3H), 3,44 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,72 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 7,89 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 8,10 (d, *J=4,1 Hz,* 1H), 8,20 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 9,21 (d, *J=8,9 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 318,2.

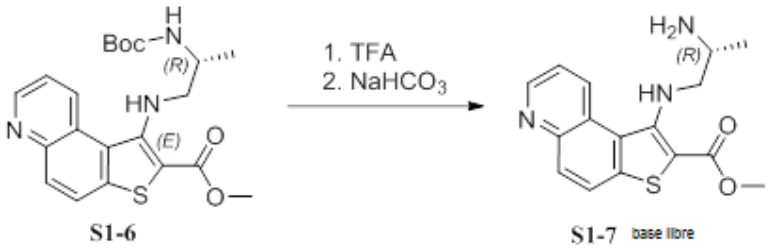
Esquema 1B: Síntesis alternativa de S1–8





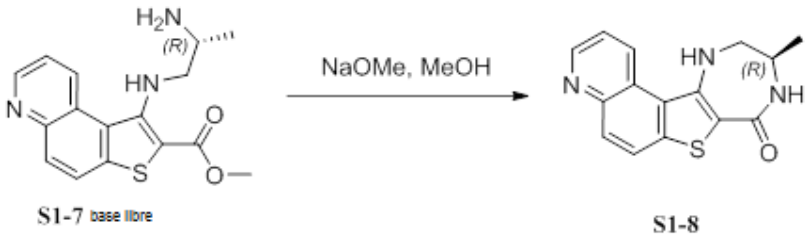
[00185] Se enfrió una solución de compuesto **S1–4** (200 g, 775 mmol) en DMF (7,75 L) 0 °C con nitrógeno. Se agregó NaH (37,2 g, 930 mmol, 60% en mineral) en porciones durante 0,5 h. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h adicionales y se agregó compuesto **S2–6** (185,5 g, 783 mmol) en porciones durante 0,5 h. Terminada la adición, el análisis TLC mostró que la materia prima se había consumido casi por completo. Se agregó agua (4 L) lentamente y se agitó la mezcla durante 10 min. Posteriormente se agregó HCl acuoso (4 L, 1 N) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó Na_2CO_3 para ajustar el pH 8 y se recogió el sólido obtenido mediante filtración, se lavó con agua y posteriormente se disolvió en DCM (2,0 L). Se separó la fase orgánica, se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se convirtió en

un compuesto acuoso en acetato de etilo (2,0 L) durante 1 h y posteriormente se filtró. La torta de filtración fue deshidratada en vacío para producir el compuesto **S1–6** (196 g, rendimiento 61%) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 1,01 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H), 3,12 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,55 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (br, 1H), 7,70 (dd, J= 4,2 Hz, 8,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J=3,9 Hz, 1H), 9,04 (d, J=8,3 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 416,1.



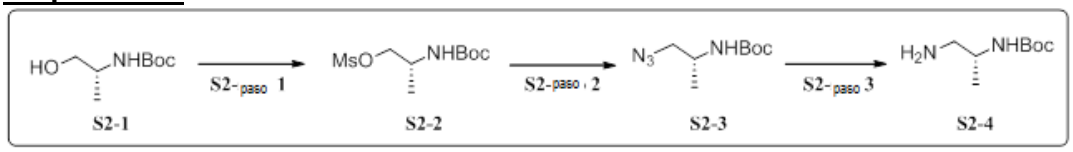
S1-6 S1-7 base libre

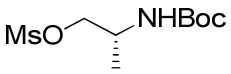
[00186] Una solución de compuesto **S1–6** (450 g, 1,08 mol) en DCM (5,4 L) fue enfriada hasta 0 °C. TFA (989 g, 8,67 mol) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla fue vertida en $NaHCO_3$ acuoso (1,0 kg en 10,0 L de H_2O) con agitación. Se separaron dos fases y la fase acuosa fue extraída con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con agua, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el compuesto **S1–7** en forma de base libre (330 g, rendimiento 96%) en forma de aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,67 (t, J = 6,0 Hz), 7,52 (m, 1H), 7,92 (d, 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, 8,8 Hz, 1H), 8,92 (m, 1H), 9,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H).



[00187] A una solución de base libre **S1–7** (170 g, 0,54 mol) en metanol (9 L) se agregó metóxido de sodio (29 g, 0,54 mol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C de un día para otro y posteriormente se concentró. Se agregó agua (7,0 L) y la mezcla obtenida se agitó durante 20 min y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua, se deshidrató en vacío y posteriormente se convirtió en un compuesto acuoso en DCM (3,0 L) durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración fue lavada con DCM y deshidratada en vacío para producir el compuesto **S1–8** (274 g, rendimiento 90%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J=6,7 Hz,* 3H), 3,46 (d, *J=2,4Hz*, 2H), 3,59–3,61 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 7,64 (dd, *J= 4,2 Hz, 8,5 Hz,* 1H), 7,94 (d, *J=8,8 Hz,* 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,09 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 8,89 (d, *J= 4,0 Hz,* 1H), 9,15 (d, *J=8,5 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 284,1.

Esquema 2A



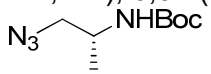


S2–2

S2–Paso 1: Síntesis de (R)–2–(*ter–but*oxicarbonilamino)propil metansulfonato (S2–2)

[00188] A una solución agitada de (R)–*ter–but*il 1–hidroxipropan–2–ilcarbamato (**S2–1**) (10,0 g, 57 mmol) en diclorometano (100 mL), se agregó trietilamina (8,65 g, 86 mmol) y metansulfonilcloruro disuelto en diclorometano (5 mL, 63 mmol) en

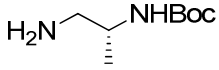
forma de gotas a 0 °C. La solución obtenida se agitó durante 2 h tiempo después del cual la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano (200 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica fue lavada con solución de 0,1 M HCl (50 mL), solución de bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto titular **S2–2** (12 g, 83%) en forma de sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,15 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,03 (d, *J = 5,8 Hz*, 2H), 6,92 (d, *J = 7,6 Hz*, 1H).



S2–3

S2–Paso 2: Síntesis de (S)–*ter*–*but*il 1–azidopropan–2–ilcarbamato (S2–3)

[00189] A una solución de (R)–2–(*ter*–*but*oxicarbonilamino)propil metansulfonato **(S2–2**) (12 g, 47 mmol) en dimetilsulfóxido (75,0 mL), se agregó lentamente azida de sodio (3,7 g, 57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se calentó hasta 45 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente dividida entre diclorometano (200 mL) y agua helada (100 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto titular **S2–3** (6,0 g, 64%) en forma de aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,02 (d, *J = 6,0 Hz*, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,20 (d, *J = 6,0 Hz*, 2H), 3,64 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H).



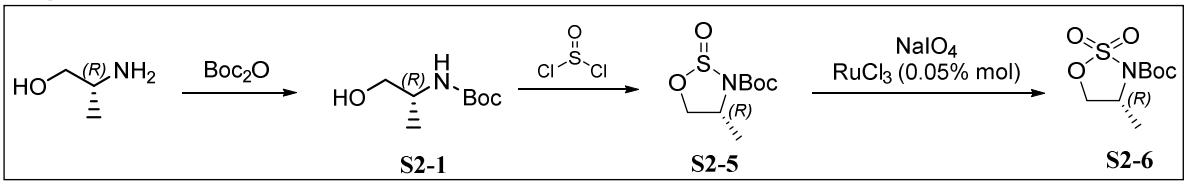
S2–4

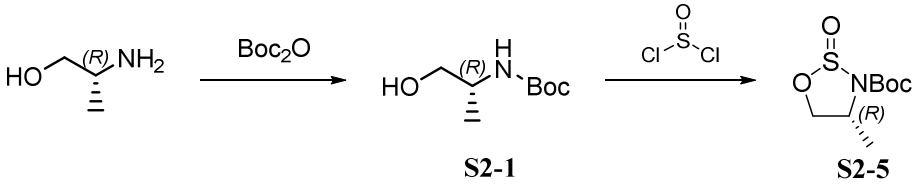
S2–Paso 3: Síntesis de (R)–*ter*–*but*il 1–aminopropan–2–ilcarbamato (S2–4)

[00190] A una solución agitada de (S)–*ter*–*but*il 1–azidopropan–2–ilcarbamato **(S2–3)** (6,0 g, 30 mmol) en acetato de etilo (50,0 mL), se agregó 10% Pd/C (2,3 g). La mezcla de reacción fue agitada con una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada a través

de celite, la celite fue lavada con acetato de etilo y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto titular **S2–4** (4,8 g, 92%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 0,95 (d, *J = 6,6 Hz*, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,49 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 6,49 (br s, 1H).

Esquema 2B

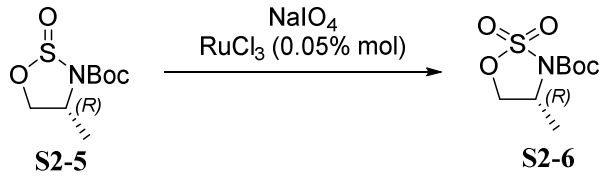




[00191] Se enfrió una solución de (R)–aminopropan–1–ol (100 g, 1,33 mol) en metanol (1,0 L) hasta 0 °C. TEA (278 mL, 2,0 mol) y se agregó Boc_2O (320 g, 1,47 mol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (1,0 L). La solución obtenida fue lavada con NH_4Cl saturado acuoso. La fase acuosa fue extraída nuevamente con DCM (0,2 L). Se combinaron las fases orgánicas y se procedió a lavarlas con NH_4Cl saturado acuoso; se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el compuesto **S2–1** en forma de aceite viscoso (240 g), el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

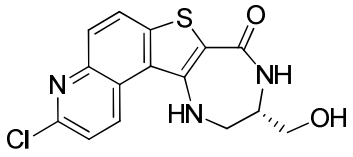
[00192] se enfrió una solución de imidazol (562 g, 8,26 mol) en DCM (5,5 L) hasta 0 °C. A esta solución se agregó una solución de tionil cloruro (180 mL, 2,48 mol) en DCM (1,9 L) en forma de gotas durante 0,5 h. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla

fue enfriada hasta –10 °C y se agregó una solución de compuesto **S2–1** (obtenido del paso anterior) en DCM (2,6 L) en forma de gotas. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó ácido crítico acuoso (7,2 L, 10%) y la mezcla obtenida se agitó durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (10 L), se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el compuesto **S2–5** en forma de mezcla de diastereómeros, la cual fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 1,6H), 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 1,5H), 1,53 (s, 9H), 4,06 (m, 0,5H), 4,31 (m, 1H), 4,68 (t, J = 9,6 Hz, 0,5H), 4,79 (t, J = 9,2 Hz, 0,5H), 5,02 (m, 0,5H).



S2-5 **S2-6**

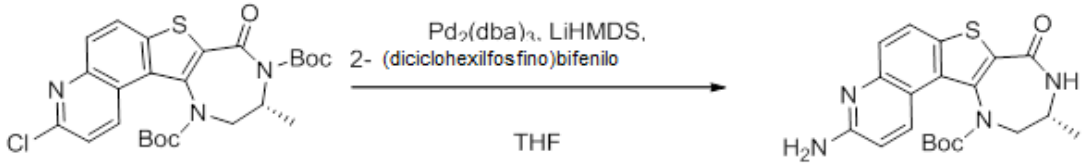
[00193] A una solución de compuesto crudo **S2–5** (320 g) en acetonitrilo (5,0 L) se agregó $RuCl_3$ (150 mg, 0,725 mmol) seguido de una solución de $NaIO_4$ (310 g, 1,45 mol) en agua (3,3 L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y posteriormente se diluyó mediante la adición de DCM (5,0 L) y agua (5,0 L). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el compuesto **S2–6** (218 g) en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 4,20 (dd, J = 9,2 Hz, 6,4 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 8,8 Hz, 6,0 Hz, 1H).



INT–1

Síntesis de (S)–3–cloro–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–1)

[00194] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (**S1–12**), sustituyendo (S)–*ter*–*but*il 4–(aminometilo)–2,2–dimetiloxazolidin–3–carboxilato para (R)–*ter*–*but*il (1–aminopropan–2–il)carbamato. Lo anterior produjo el compuesto titular **INT–1**. Ver Anderson, D.; Meyers, M. *et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19** (2009) 4878–4881.

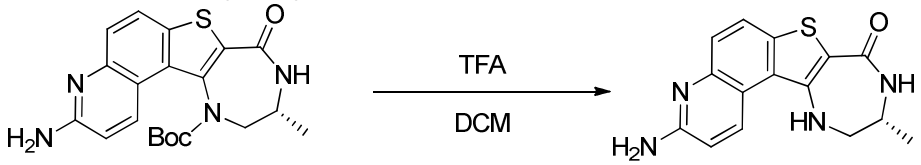


S1–11 **INT–2**

Síntesis de (R)–*ter*–*but*il 3–amino–10–metil–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–12(9H)–carboxilato (INT–2)

[00195] Una solución de (R)–di–*ter*–*but*il 3–cloro–10–metil–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino–[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–9,12–dicarboxilato (**S1–11)** (400 mg, 0,7 mmol) en THF fue tratada con $Pd_2(dba)_3$ (76 mg, 0,07 mmol) y 2–(diciclohexilfosfino)bifenilo (65 mg, 0,18 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La solución obtenida fue desgasificada brevemente mediante la aplicación de vacío y posteriormente enjuagada con nitrógeno tres veces. Posteriormente se agregó litio hexametildisilazida (1,0 M en THF) (1,9 mL, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue extinguida con agua fría (10,0 mL), y extraída con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron deshidratadas con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de gel

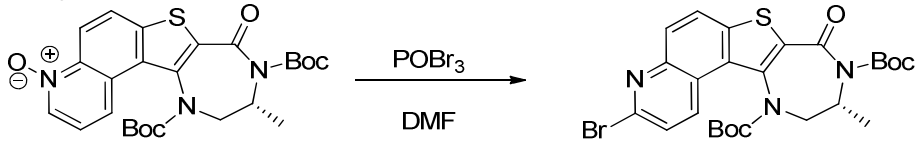
de sílice para producir el compuesto titular **INT–2** (180 mg, 58%) en forma de sólido marrón. MS m/z (M+H): 399,1.



INT–2 **INT–3**

Síntesis de (R)–3–amino–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (INT–3)

[00196] (R)–*ter–but*il 3–amino–10–metil–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–12(9H)–carboxilato (**INT–2**) (8,0 mg, 0,02 mmol) se disolvió en diclorometano (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,49 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una hora después de lo cual se retiraron los productos volátiles a presión reducida. El residuo obtenido fue disuelto nuevamente en diclorometano, se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (8:1 MeOH/NH_4OH en diclorometano (0–10%) para producir el compuesto titular compuesto **INT–3** (4,0 mg, 67% rendimiento). MS: m/z 299,0 (M+H) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,01 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

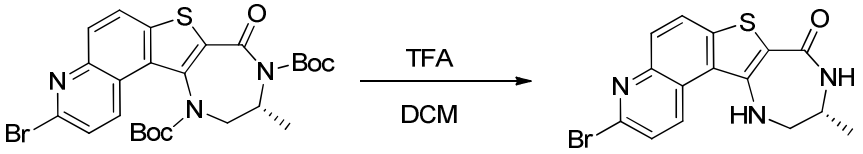


S1–10 **INT–4**

Síntesis de (R)–di–*ter–but*il 3–bromo–10–metil–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–9,12–dicarboxilato (INT–4)

[00197] A una solución de (R)–9,12–bis(*ter–but*oxicarbonil)–10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolina 4–óxido

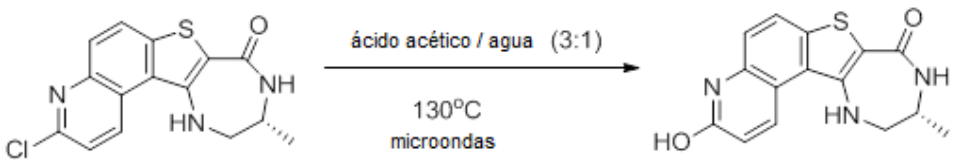
(**S1–10**) (2,5 g, 5,0 mmol) en dimetilformamida (70,0 mL), se agregó oxibromuro fosforoso (2,15 g, 7,5 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido fue diluido con agua y se agitó durante 5 min y se formó un sólido. El sólido obtenido se filtró y lavó con éter de petróleo para producir el compuesto titular **INT–4** (2,4 g, 78%) en forma de sólido color hueso. MS m/z (M+H): 562,1.



INT–4 **INT–5**

Síntesis de (R)–3–bromo–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (INT–5)

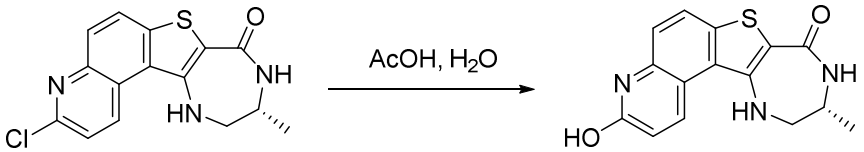
[00198] A una solución de (R)–di–*ter*–*but*il 3–bromo–10–metil–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–9,12–dicarboxilato (**INT–4**) (1,4 g, 2,5 mmol) en diclorometano (90,0 mL), ácido trifluoroacético (36,0 mL, 12,4 mmol) se agregó en forma de gotas a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se destiló juntamente con diclorometano tres veces. El sólido crudo obtenido fue diluido con solución saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C hasta pH~8 y se agitó durante 10 min. En este tiempo se formó un sólido. Se filtró el sólido y se secó para producir el compuesto titular **INT–5** (830 mg, 88%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J = 6,7 Hz,* 3H), 3,44 (s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 7,81 (d, *J = 8,9 Hz,* 1H), 7,90 (d, *J = 8,9 Hz,* 1H), 8,06 (d, *J=3,16 Hz,* 1H), 8,19 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 9,10 (d, *J = 8,9 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 362,0.



S1–12 **INT–6**

Síntesis de (R)–3–hidroxi–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino–[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–6)

[00199] En un vial para microondas de 10 mL se suspendió (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona, sintetizada en el Esquema 1A **(S1–12)** (0,1 g, 0,315 mmol) en 3 mL de ácido acético glacial con 1 mL de H_2O. El vial fue cerrado herméticamente e irradiado a 130 °C durante 3 h en un Biotage Explorer reactor de microondas. Se enfrió la reacción, el precipitado que se había formado fue aislado mediante filtración, se lavó 3 veces con agua y se deshidrató con alto vacío. El filtrado se concentró en gel de sílice y se sometió a cromatografía con 8:1 MeOH/NH_4OH en diclorometano (0–10%). El precipitado y producto aislado mediante cromatografía fueron combinados para producir el compuesto titular **INT–6** (0,080 g, 0,267 mmol, 85 % rendimiento) en forma de polvo amarillo.

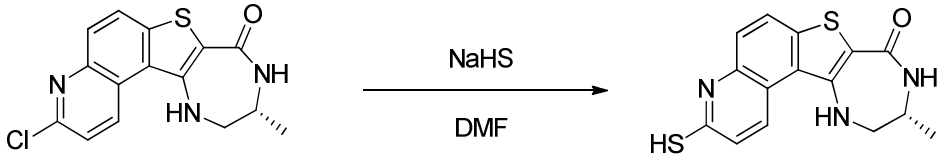


S1-12 **INT-6**

Síntesis a gran escala de (R)–3–hidroxi–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino–[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–6)

[00200] Se suspendió (*R*)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (**S1–12**, 40 g, 0,126 mol) en 300 mL de ácido acético glacial con 100 mL de H_2O. La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 días posteriormente se enfrió y concentró hasta su deshidratación. Se agregó hidróxido de amonio (28–30% ac) (200 mL) al residuo y la mezcla

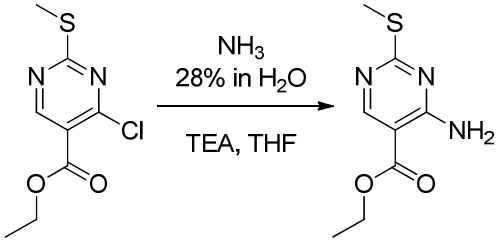
obtenida se agitó a rt durante 30 min y posteriormente se filtró. La torta se lavó con agua y se deshidrató en vacío. El producto crudo se convirtió en un compuesto acuoso en acetato de etilo (350 mL) durante 1 h y posteriormente se filtró. La torta se deshidrató en vacío para producir **INT–6** en forma de sólido amarillo (33 g, 87,6%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,40 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 6,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,88 (br, 1H), 7,44 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,12 (d, J = 4,0Hz, 1H), 8,81 (d, J = 10Hz, 1H) 11,99 (br, 1H). MS m/z (M+H): 300,1.



S1–12 **INT–7**

Síntesis de ((R)–3–mercapto–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–7)

[00201] A una solución de **S1–12** (150 mg, 0,5 mmol), en dimetilformamida (2,0 mL), se agregó hidrosulfuro de sodio (30% w/v, 52,9 mg, 0,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 100 °C durante 5 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue extinguida con agua y acidificada con 1N HCl (pH~2), después de lo cual se formó un sólido. Se filtró el sólido y se deshidrató en vacío para producir el compuesto titular **INT–7** (100 mg, 55%) en forma de un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,16 (d, *J=6,6 Hz,* 3H), 3,39 (br s*,* 2H), 3,56 (br s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 7,36 (d, *J=9,3 Hz,* 1H), 7,72 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 8,04 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 8,07 (br s, 1H), 8,66 (d, *J=9,4 Hz,* 1H), 13,87 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 316,2.

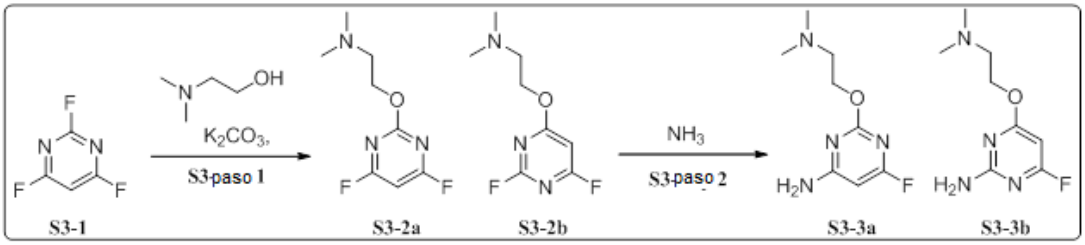


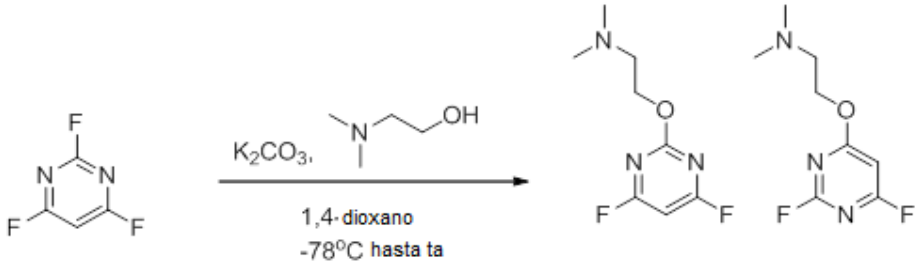
INT–8

Síntesis de etilo 4–amino–2–(metiltio)pirimidin–5–carboxilato (INT–8)

[00202] En un vial de 15 mL, se disolvió etilo 4–cloro–2–(metiltio)pirimidin–5–carboxilato (1,00 g, 4,30 mmol) en THF (10 mL) y se agregó trietilamina (2,00 ml, 14,35 mmol), seguido de amoniaco (2 ml, 4,30 mmol). La mezcla obtenida se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se realizó la evaporación de solventes y la mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía de gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (0–40%) como el eluyente para producir el compuesto titular **INT–8** (0,72 g, 3,38 mmol, 79% rendimiento) en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): □ 8.55 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 4.24 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

Esquema 3



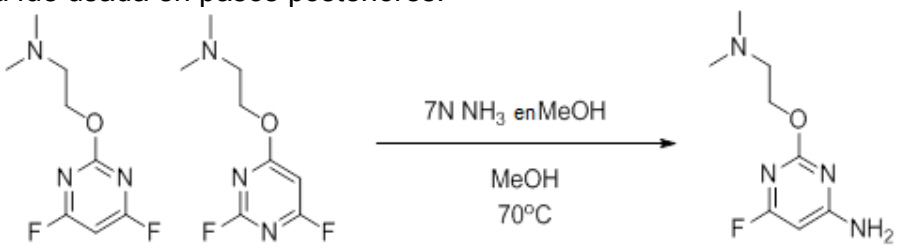


S3–1 **S3–2a** **S3–2b**

Síntesis de 2–((4,6–difluoropirimidin–2–il)oxi)–N,N–dimetiletanamina (S3–2a) y 2–((2,6–difluoropirimidin–4–il)oxi)–N,N–dimetiletanamina (S3–2b)

[00203] En un matraz de fondo redondo de 20 mL se disolvió 2,4,6–trifluoropirimidina (**S3–1**) (0,370 ml, 4,48 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) para producir una solución incolora. Se agregó 2–(dimetilamino)etanol (0,450 ml, 4,48 mmol) a –78 °C y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó

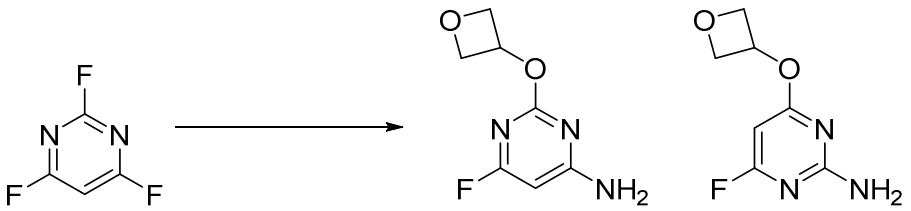
durante 1 h. Una vez terminada la reacción se concentró en gel de sílice y se sometió a cromatografía con 8:1 MeOH/NH_4OH en diclorometano (0–10%). Las fracciones que contienen el producto se recogen y concentran para producir los compuestos titulares (**S3–2a**) (0,500 g, 2,462 mmol, 55 % rendimiento) y (**S3–2b**) (0,045 g, 0,224 mmol, 5 % rendimiento) en forma de mezcla inseparable. Esta mezcla fue usada en pasos posteriores.



S3–2a **S3–2b** **S3–3a**

Síntesis de 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina (S3–3a)

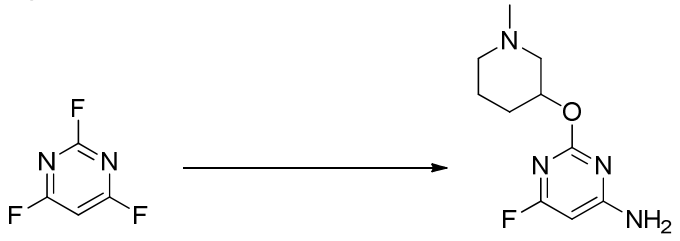
[00204] Se agregó 7N amoniaco en MeOH (0,352mL, 2,461 mmol) a una solución de 2–((4,6–difluoropirimidin–2–il)oxi)–N,N–dimetiletanamina (**S3–2a**) (0,5 g, 2,461 mmol) y 2–((2,6–difluoropirimidin–4–il)oxi)–N,N–dimetiletanamina (**S3–2b**) (0,045 g, 0,221 mmol) en metanol (3 mL). La reacción fue posteriormente calentada hasta 70 °C. Después de 30 min de calentamiento se formó un precipitado blanco. La reacción fue enfriada, diluida con diclorometano y lavada con bicarbonato de sodio saturado (ac.). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída 3 veces adicionales con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron deshidratadas con sulfato de sodio y se concentró para producir un sólido blanco el cual fue recristalizado de acetato de etilo y heptano para producir el compuesto titular **S3–3a** (0,246 g, 1,230 mmol, 50 % rendimiento).



S3–1 **INT–9a** **INT–9b**

Síntesis de 6–fluoro–2–(oxetan–3–iloxi)pirimidin–4–amina (INT–9a) y 4–fluoro–6–(oxetan–3–iloxi)pirimidin–2–amina (INT–9b)

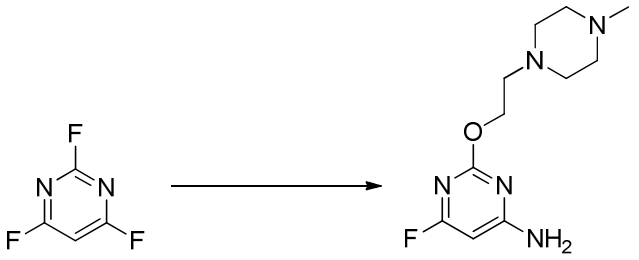
[00205] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina (**S3–3a**) sustituyendo oxetan–3–ol por 2–(dimetilamino)etanol. La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y el producto fue aislado mediante cromatografía de gel de sílice produciéndose el compuesto titular **INT–9a** (0,266 g, 1,437 mmol, 62 % rendimiento). Una cantidad pequeña de 4–fluoro–6–(oxetan–3–iloxi)pirimidin–2–amina (**INT–9b**) fue aislada también como un producto secundario.



S3–1 **INT–10**

Síntesis de *(rac)*–6–fluoro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina (INT–10)

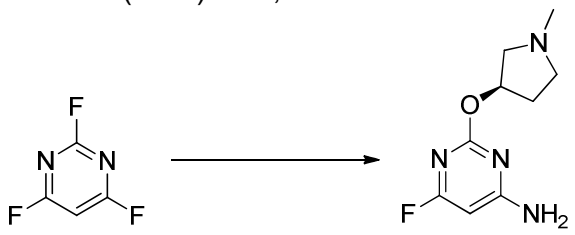
[00206] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina (**S3–3a**) sustituyendo 1–metilpiperidin–3–ol por 2–(dimetilamino)etanol. La mezcla de reacción se calentó hasta 45 ^{o}C y el producto fue aislado mediante cromatografía de gel de sílice, produciéndose el compuesto titular **INT–10** (20 mg, 41% rendimiento) en forma de aceite incoloro. MS m/z (M+H): 227,0.



S3–1 **INT–11**

Síntesis de 6–fluoro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–amina (INT–11)

[00207] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina (**S3–3a**) sustituyendo 2–(4–metilpiperazin–1–il)etanol por 2–(dimetilamino)etanol. La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y el producto fue aislado mediante cromatografía de gel de sílice, produciéndose el compuesto titular **INT–11** (60 mg, 51,6%) en forma de sólido pegajoso incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$): δ 2,34 (s, 3H), 2,34–2,36 (m, 1H), 2,50–2,54 (m, 6H), 2,55–2,65 (m, 3H), 4,25 (t, *J= 5,6 Hz,* 2H), 5,63 (s, 1H), 7,19 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 256,2.

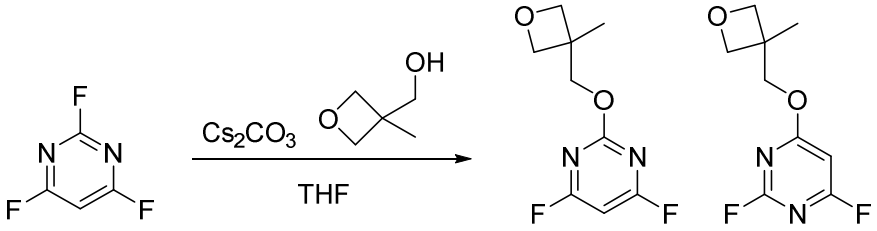


S3–1 **INT–12**

Síntesis de (R)–6–fluoro–2–((1–metilpirrolidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina (INT–12)

[00208] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina (**S3–3a**) sustituyendo (R)–1–metilpirrolidin–3–ol por 2–(dimetilamino)etanol. La mezcla de reacción se calentó hasta 45 ºC y el producto fue aislado mediante cromatografía de gel de sílice, produciéndose el compuesto titular **INT–12** (60 mg, 51,6%) (140 mg, 70%) en

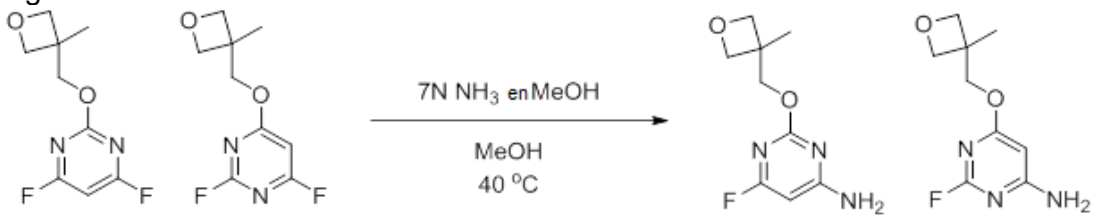
forma de sólido blanco. MS m/z (M+H): 213,1.



S3–1 **INT–13** **INT–14**

Síntesis de 4,6–difluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidina (INT–13) y 2,4–difluoro–6–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidina (INT–14)

[00209] En un vial de 20 mL se disolvió (3–metiloxetan–3–il)metanol (0,744 ml, 7,46 mmol), carbonato de cesio (2,430 g, 7,46 mmol) y 2,4,6–trifluoropirimidina (**S3–1**) (1 g, 7,46 mmol) en 10 mL de THF seco para producir una suspensión incolora. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en bicarbonato de sodio saturado (ac.) y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron deshidratadas con sulfato de sodio, decantadas, concentradas en gel de sílice y purificadas mediante cromatografía (0–100% acetato de etilo en heptano) para producir una mezcla inseparable 1,3:1 de isómeros **INT–13** y **INT–14**, favoreciendo 4,6–difluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidina **INT–13**. La mezcla fue usada como estaba en los pasos siguientes.

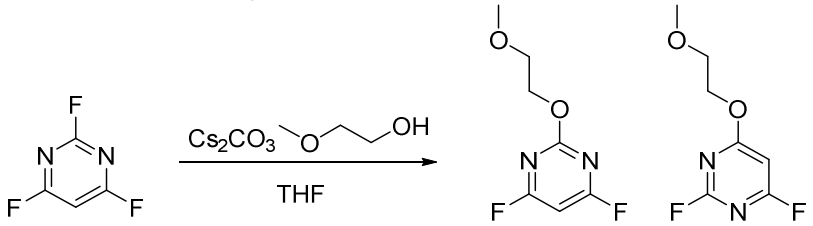


INT–13 **INT–14** **INT–15a** **INT–15b**

Síntesis de 6–fluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–4–amina (INT–15a) y 4–fluoro–6–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–2–amina (INT–15b)

[00210] En un vial de 20 mL, la mezcla aislada anteriormente se calentó hasta 40

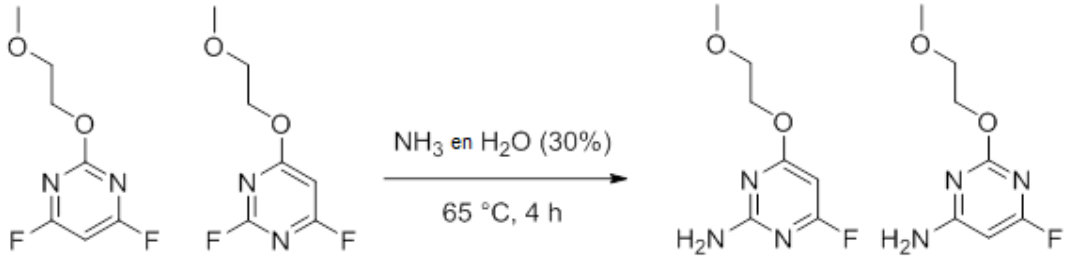
°C de un día para otro en 10 mL de 7N NH_3 en metanol. Una vez terminada la reacción fue enfriada y se concentró en gel de sílice a presión reducida. Se aisló 6–fluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–4–amina (**INT–15a**) mediante cromatografía de gel de sílice (0 – 100% acetato de etilo en heptano) como la fracción más polar (0,557 g, 2,6 mmol, 35,0 % rendimiento). Una cantidad pequeña de 4–fluoro–6–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–2–amina (**INT–15b**) fue aislada también como un producto secundario.



S3–1 **INT–16** **INT–17**

Síntesis de 4,6–difluoro–2–(2–metoxietoxi)pirimidina (INT–16) y 2,4–difluoro–6–(2–metoxietoxi)pirimidina (INT–17)

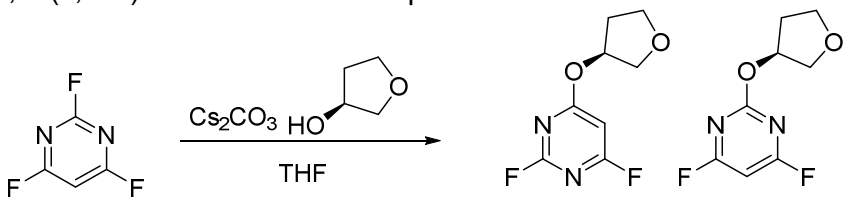
[00211] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que 4,6–difluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidina **(INT–13)** sustituyendo 2–metoxietanol por (3–metiloxetan–3–il)metanol. Lo anterior produjo una mezcla inseparable (1:1) de los compuestos titulares **INT–17** y **INT–16** en forma de líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 6.24 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.39 (s, 6H).



INT–16 **INT–17** **INT–18** **INT–19**

Síntesis de 4–fluoro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–amina (INT–18) y 6–fluoro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina (INT–19)

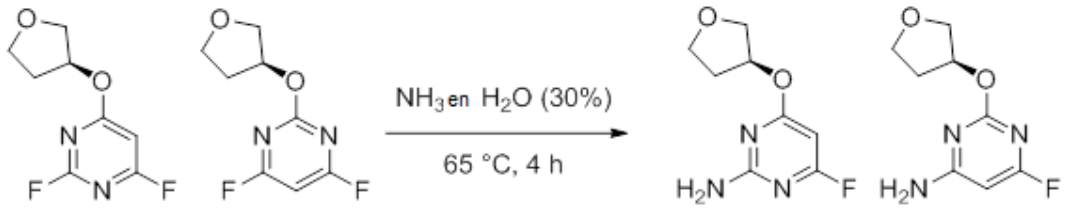
[00212] En un vial de 20 mL, una mezcla (1:1) de 2,4–difluoro–6–(2–metoxietoxi)pirimidina (**INT–17**) y 4,6–difluoro–2–(2–metoxietoxi)pirimidina (**INT–16**) fue posteriormente calentada hasta 65 °C en 10 mL de 30% NH_3 en agua. Una vez terminada la reacción fue enfriada, extraída tres veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados deshidratados con sulfato de sodio. La fracción orgánica fue posteriormente concentrada en gel de sílice y purificada mediante cromatografía de gel de sílice (0 – 100% acetato de etilo en heptano) para producir los compuestos titulares **INT–18** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 5,62 (1H), 5,09 (br s, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,39 (s, 3H) e **INT–19** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 5,67 (1H), 5,10 (br s, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,40(s, 3H) como fracciones separadas.



S3–1 **INT–20** **INT–21**

Síntesis de (S)–2,4–difluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (INT–20) y (S)–4,6–difluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (INT–21) (1,00:0,77)

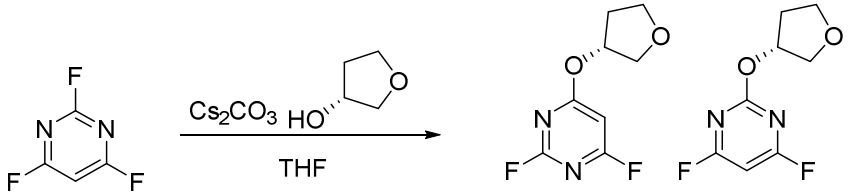
[00213] Los compuestos titulares fueron sintetizados de la misma manera que 4,6–difluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidina (**INT–13**) sustituyendo (S)–tetrahidrofuran–3–ol por (3–metiloxetan–3–il)metanol. Una mezcla inseparable de (S)–2,4–difluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (**INT–20**) y (S)–4,6–difluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (**INT–21**) (1,00:0,77) fue aislada y usada directamente en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,19 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 2,27 (m,2H), 2,24 (m, 2H).



INT–20 **INT–21** **INT–22** **INT–23**

Síntesis de (S)–4–fluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–2–amina (INT–22) y (S)–6–fluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–4–amina (INT–23) (1,00:0,77)

[00214] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que 4–fluoro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–amina **(INT–18)** y 6–fluoro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina **(INT–19)** para producir una mezcla de los compuestos titulares **INT–22** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): y **INT–23** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 7,23 (br s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,83–3,71 (m, 4H), 2,17–2,12 (m, 1H), 1,95–1,92 (m, 1H) los cuales fueron separados mediante cromatografía de gel de sílice (0–100% de acetato de etilo en heptano).

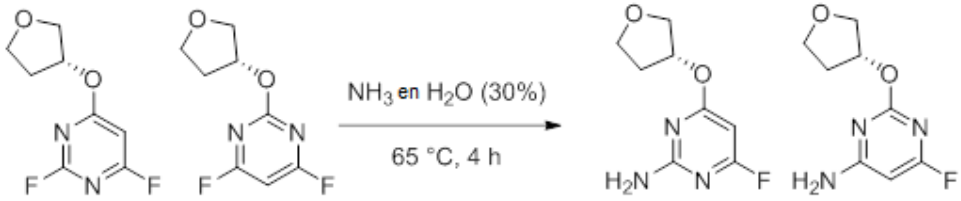


S3–1 **INT–24** **INT–25**

Síntesis de (*R*)–2,4–difluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (INT–24) y (*R*)–4,6–difluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (INT–25) (1,3:1)

[00215] Los compuestos titulares fueron sintetizados de la misma manera que 4,6–difluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidina (**INT–13**) sustituyendo (R)–tetrahidrofuran–3–ol por (3–metiloxetan–3–il)metanol. Una mezcla inseparable de (R)–2,4–difluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (**INT–24**) y (R)–4,6–difluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (**INT–25**) (1,3:1) fue aislada y usada directamente en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.19 (s,

1H), 6.17 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H).

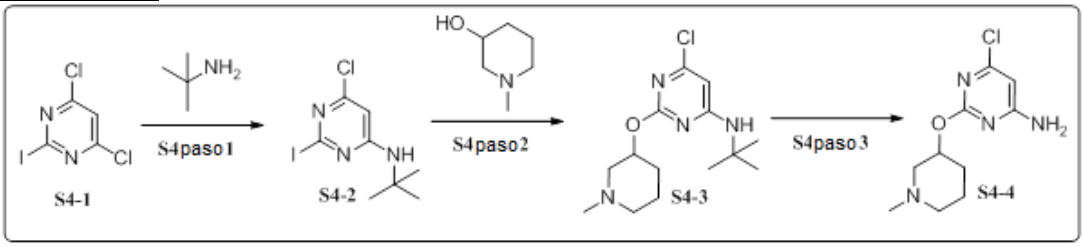


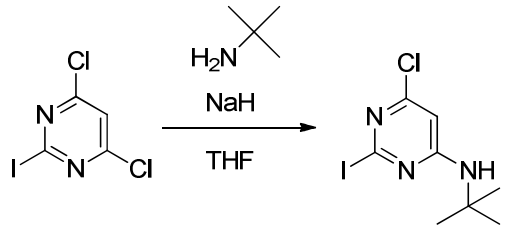
INT–24 **INT–25** **INT–26** **INT–27**

Síntesis de (*R*)–4–fluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–2–amina y (*R*)–6–fluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–4–amina (1,3:1)

[00216] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que 4–fluoro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–amina (**INT–18**) y 6–fluoro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina (**INT–19**), a partir de una mezcla de (*R*)–2,4–difluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (**INT–24**) y (*R*)–4,6–difluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidina (**INT–25**) para producir una mezcla de los compuestos titulares **INT–26** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,64 (s, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,13 (br s, 2H), 4,05–3,88 (m, 4H), 2,18–2,16 (m, 2H) and **INT–27** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,61 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,10 (br s, 2H), 3,96–3,86 (m, 4H), 2,21–2,11 (m, 2H) los cuales fueron separados mediante cromatografía de gel de sílice (0–100% de acetato de etilo en heptano).

Esquema 4

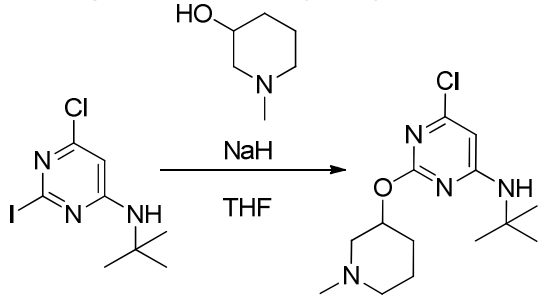




S4–1 **S4–2**

S4–Paso 1: Síntesis de N–*ter*–*but*il–6–cloro–2–yodo–pirimidin–4–amina (S4–2)

[00217] A una solución agitada de hidruro de sodio (122 mg, 5,1 mmol) y 2–metilpropan–2–amina (399 mg, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 mL), se agregó 4,6–dicloro–2–yodo–pirimidina (**S4–1**) (1,0 g, 3,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (malla 100–200) usando 2–5% acetato de etilo/éter de petróleo para producir el compuesto titular compuesto **S4–2** (480 mg, 42,3%) en forma de sólido amarillo pálido. MS m/z (M+H): 312,0.

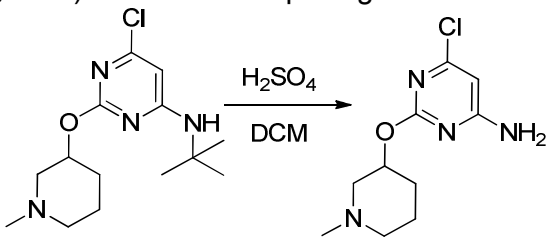


S4–2 **S4–3**

S4–Paso 2: Síntesis de (*rac*)–N–*ter*–*but*il–6–cloro–2–[(1–metil–3–piperidil)oxi]pirimidin–4–amina (S4–3)

[00218] A una solución de hidruro de sodio (18 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se agregó *(rac)*–1–metilpiperidin–3–ol (85 mg, 0,7 mmol) y N–*ter*–*but*il–6–cloro–2–yodo–pirimidin–4–amina (**S4–2**) (200 mg, 0,6

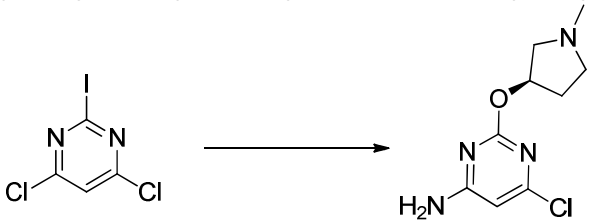
mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando 5% metanol en diclorometano para producir el compuesto titular **S4–3** (100 mg, 52%) en forma de líquido gomoso. MS: m/z 299,1 (M+H).



S4–3 **S4–4**

S4–Paso 3: Síntesis de (*rac*)–6–Cloro–2–[(1–metil–3–piperidil)oxi]pirimidin–4–amina (S4–4)

[00219] A una solución agitada de *(rac)*–N–*ter*–*but*il–6–cloro–2–[(1–metil–3–piperidyl)oxi]pirimidin–4–amina (**S4–3**) (25 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (6,0 mL), se agregó ácido sulfúrico(4,1 mg, 0,04 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 60 °C durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa de amoniaco y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, deshidratada con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto titular compuesto **S4–4** (10 mg, 49%) en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,33–1,34 (m, 2H), 1,42–1,51 (m, 1H), 1,67–1,71 (m, 1H), 1,87–1,89 (m, 1H), 1,99–2,02 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,75–2,81 (m, 1H), 4,81–4,87 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,12 (br s, 2H). MS: m/z 243,1(M+H).

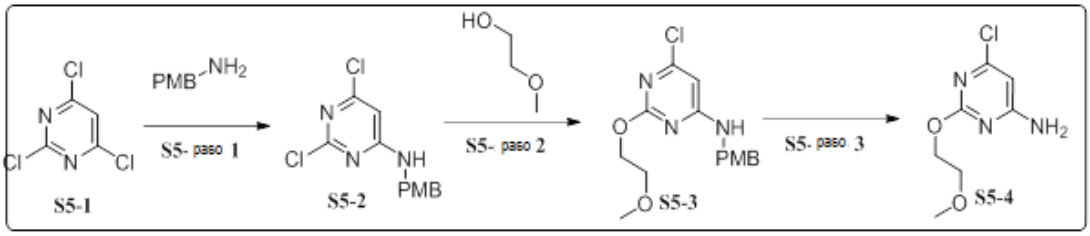


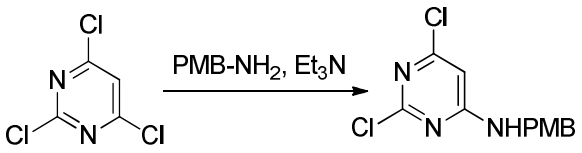
S4–1 **INT–28**

Síntesis de (R)–6–cloro–2–((1–metilpirrolidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina (INT–28)

[00220] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que *(rac)*–6–cloro–2–[(1–metil–3–piperidil)oxi]pirimidin–4–amina (**S4–4**) sustituyendo (R)–1–metilpirrolidin–3–ol por *(rac)*–1–metilpiperidin–3–ol en el Paso 2 de la síntesis de **S4–4** para producir el compuesto titular **INT–28** (90 mg, 58%) en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,76–1,80 (m, 1H), 2,20–2,27 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,43–2,45 (m, 1H), 2,62–2,65 (m, 1H), 2,71–2,75 (m, 1H), 2,83–2,88 (m, 1H), 5,19–5,22 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,13 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 229,1.

Esquema 5



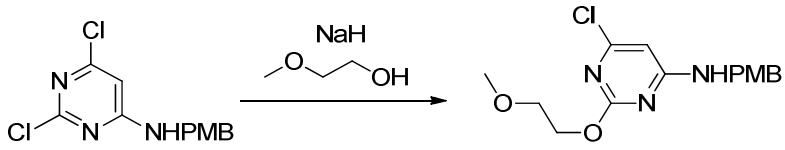


S5–1 **S5–2**

S5–Paso 1: Síntesis de 2,6–dicloro–N–(4–metoxibencil)pirimidin–4–amina (S5–2)

[00221] A una solución de 2,4,6–tricloropirimidina (2,0 g, 0,01 mol mmol) en *t*–butanol (5,0 mL), se agregó trietilamina (2,2 g, 0,02 mol) y *p*–metoxibencilo amina (1,6 g, 0,012 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 75 °C durante 4 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo obtenido fue diluido con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido fue purificado mediante

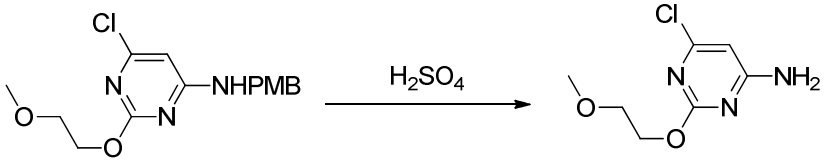
cromatografía de columna con 1–10% acetato de etilo en éter de petróleo para producir el compuesto titular **S5–2** (650 mg, 17%) en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,72 (s, 3H), 4,42 (d, *J= 4,8 Hz,* 2H), 6,54 (s, 1H), 6,89 (d, *J= 8,8 Hz,* 2H), 7,23 (d *J= 8,8 Hz,*, 2H), 8,51 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 284,3.



S5–2 **S5–3**

S5–Paso 2: Síntesis de 6–cloro–N–(4–metoxibencilo)–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina (S5–3)

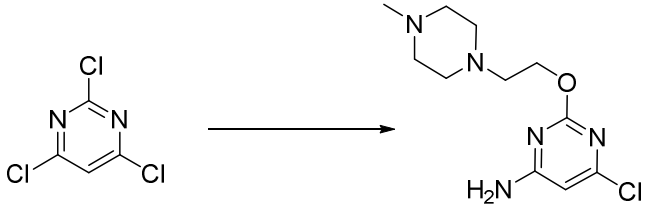
[00222] A una solución de 2,6–dicloro–N–(4–metoxibencil)pirimidin–4–amina (**S5–2**) (750 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 mL), se agregó hidruro de sodio (76,02 mg, 3,2 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. A la mezcla obtenida, se agregó 2–etoxietanol (241,01 mg, 3,2 mmol) a 0 °C. Se permitió que la reacción se calentara hasta 25 °C y se agitó durante 12 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua helada (30,0 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica fue lavada con solución de salmuera (50,0 mL), se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna con 20% de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto titular **S5–3** (550 mg, 64%) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,26 (s, 3H), 3,57 (t, *J= 4,7 Hz,* 2H), 3,72 (s, 3H), 4,29 (t, *J= 4,6 Hz,* 2H), 4,42 (br s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,89 (d, *J= 8,5 Hz,* 2H), 7,23 (d, *J= 8,5 Hz,* 2H), 8,09 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 324,1.



S5–3 **S5–4**

S5–Paso 3: Síntesis de 6–cloro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina (S5–4)

[00223] Se enfrió una solución de 6–cloro–N–(4–metoxibencil)–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina (**S5–3**) (350 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10,0 mL) hasta 0 °C y se agregó ácido sulfúrico (212,05 mg, 2,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue extinguida con solución de amoniaco y extraída con diclorometano (2 x 100 mL). La capa orgánica fue lavada con 2 x 50 mL agua, seguido de 20 mL de solución de salmuera saturada. Se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante TLC preparatoria para producir el compuesto titular **S5–4** (200 mg, 89%) en forma de sólido blanco. MS m/z (M+H): 204,1.

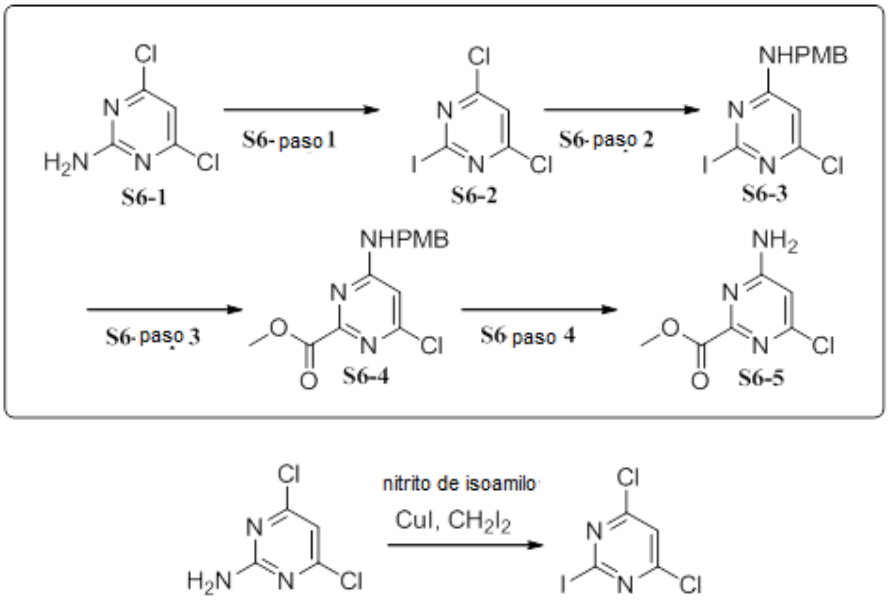


S5–1 **INT–29**

Síntesis de 6–cloro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–amina (INT–29)

[00224] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que 6–cloro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina **(S5–4)** sustituyendo 2–(4–metilpiperazin–1–il)etanol por 2–metoxietanol en S5–Paso 2 para producir 6–cloro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–amina **INT–29** (120 mg, 57%) en forma de sólido blanco. MS m/z (M+H): 272,3.

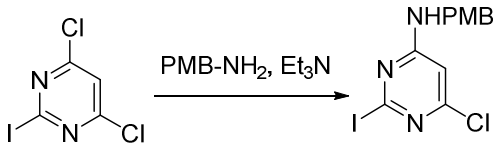
Esquema 6



S6–1 **S6–2**

S6–paso 1: Síntesis de 4,6–dicloro–2–yodo–pirimidina (S6–2)

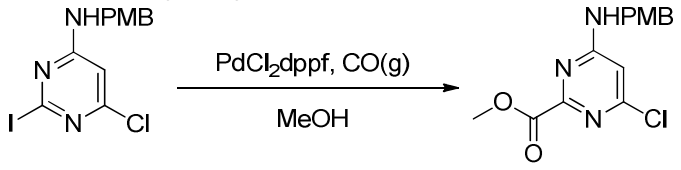
[00225] A una solución de 4,6–dicloropirimidin–2–amina (**S6–1**) (5,0 g, 30,5 mmol) en tetrahidrofurano (40,0 mL), c se agregó obre(I) yoduro (5,8 g, 30,5 mmol), dyodometano (41,6 g, 155,5 mmol) e isoamilo nitrito (10,7 g, 91,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 80 ^{o}C durante 3 h. Una vez terminada, fue filtrada a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido se disolvió en acetato de etilo (60 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL) seguido de solución de salmuera (30 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice con 10% acetato de etilo en hexano para producir el compuesto titular **S6–2** (4,2 g, 50%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38 (s, 1H).



S6–2 **S6–3**

S6–Paso 2: Síntesis de 6–cloro–2–yodo–N–(4–metoxibencil)pirimidin–4–amina (S6–3)

[00226] A una solución de 4,6–dicloro–2–yodo–pirimidina (**S6–2**) (2,0 g, 7,3 mmol) en *t*–butanol (20,0 mL), se agregó a trietilamina (1,47 g, 14,5 mmol) y *p*–metoxibencilamina (1,0 g, 7,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 70 °C durante 2 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20,0 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) seguido de saturado salmuera solución (1 x 10 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea con 10% acetato de etilo en hexano para producir el compuesto titular **S6–3** (1,8 g, 65%) en forma de sólido color hueso. MS m/z (M+H): 376,1.

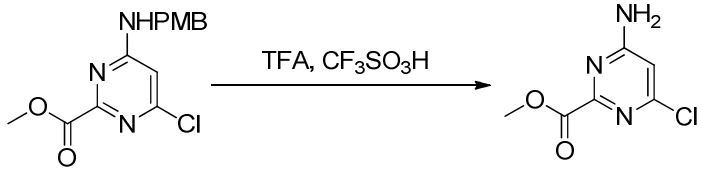


S6–3 **S6–4**

S6–Paso 3: Síntesis de 4–cloro–6–((4–metoxibencil)amino)pirimidin–2–carboxilato de metilo (S6–4)

[00227] A una solución de 6–cloro–2–yodo–N–(4–metoxibencil)pirimidin–4–amina (**S6–3**) (1,0 g, 2,6 mmol) en metanol (8,0 mL), se agregó trietilamina (1,1 mL, 8,0 mmol) y complejo dicloro[1,1'–bis(difenilofosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (108,6 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 80 °C en atmósfera CO(g) durante 5 h. Una vez

terminada, la reacción fue filtrada a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20,0 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) seguido de solución de salmuera (1 x 10 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea con elución en 5% acetato de etilo en hexano para producir el compuesto titular **S6–4** (800 mg, 97%) en forma de líquido marrón. MS m/z (M+H): 308,2.

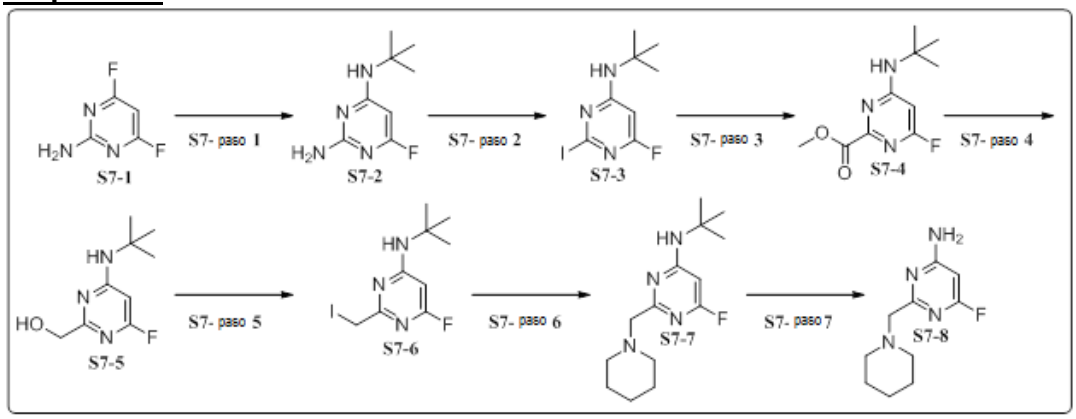


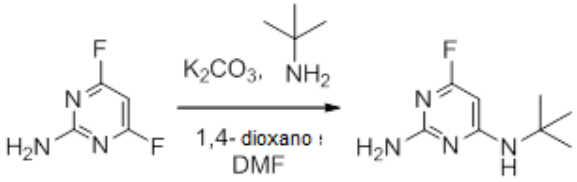
S6–4 **S6–5**

S6–Paso 4: Síntesis de 4–amino–6–cloropirimidin–2–carboxilato de metilo (S6–5)

[00228] Se enfrió metilo 4–cloro–6–((4–metoxibencil)amino)pirimidin–2–carboxilato **(S6–4**) (400 mg, 1,3 mmol) hasta 0 ^{o}C y se agregó ácido trifluoroacético (0,2 mL, 6,5 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0,2 mL, 6,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez terminada, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido fue diluido con solución saturada de bicarbonato de sodio y extraída con diclorometano (20,0 mL). La capa orgánica fue lavada con 2 x 10 mL agua seguido de 10 mL solución saturada de salmuera. La capa orgánica fue posteriormente deshidratada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea con 1% metanol en cloroformo para producir el compuesto titular compuesto **S6–5** (110 mg, 45%) en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,81 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,57 (br s, 2H).

Esquema 7

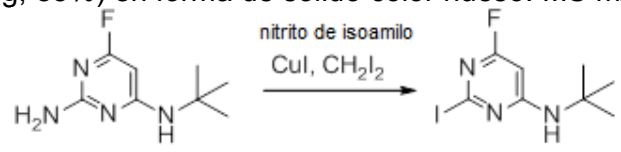




S7–1 **S7–2**

S7–Paso1: Síntesis de N^4–*terc*Butil–6–fluoro–pirimidin–2,4–diamina (S7–2)

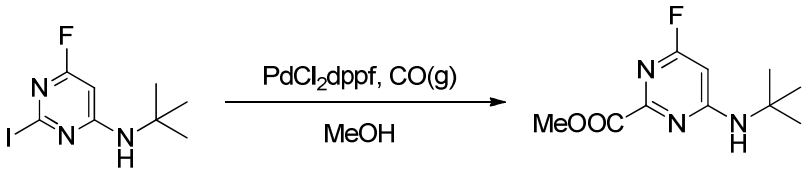
[00229] En un tubo cerrado herméticamente, se agregó una solución de 4,6–difluoropirimidin–2–amina (1,0 g, 7,6 mmol) en 1,4–dioxano/dimetilformamida (20,0 mL, 1:1), carbonato de potasio (1,6 g, 11,9 mmol) y ter–butilamina (1,7 g, 23,0 mmol). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue diluido con agua fría (10,0 mL) después de lo cual se formó un sólido. Se filtró el sólido y se secó al aire para producir el compuesto titular **S7–2** (1,2 g, 85%) en forma de sólido color hueso. MS m/z (M+H): 185,1.



S7–2 **S7–3**

S7–Paso 2: Síntesis de N–*terc*Butil–6–fluoro–2–yodo–pirimidin–4–amina (S7–3)

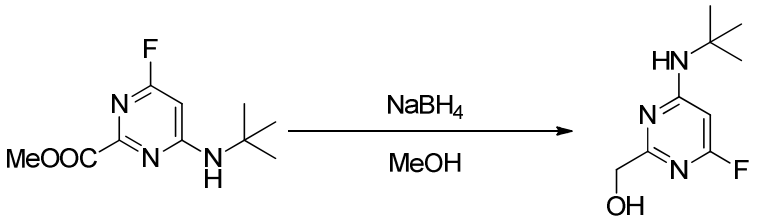
[00230] A una solución de N^4–*ter*–*but*il–6–fluoro–pirimidin–2,4–diamina (**S7–2**) (2,1 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL), se agregó cobre (I) yoduro (3,0 g, 15,7 mmol), diyodometano (3,16 mL, 39,2 mmol) e isoamilo nitrito (5,0 mL, 34,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 70 °C durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y posteriormente se concentró a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para producir el compuesto titular **S7–3** (1,5 g, 45%) en forma de líquido aceitoso marrón. MS m/z (M+H): 296,0.



S7–3 **S7–4**

S7–Paso 3: Síntesis de 4–(*ter*–*but*ilamino)–6–fluoropirimidin–2–carboxilato de metilo (S7–4)

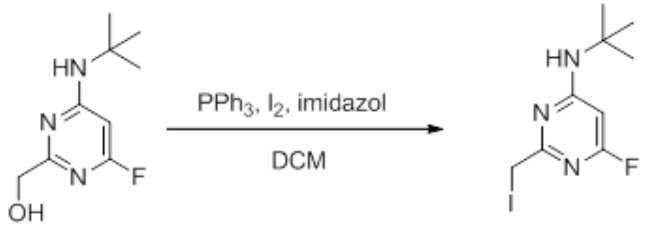
[00231] A una solución de N–*ter*–*but*il–6–fluoro–2–yodo–pirimidin–4–amina (**S7–3**) (1,5 g, 5,1 mmol) en metanol (20,0 mL), se agregó $PdCl_2$(dppf) (0,33 g, 0,4 mmol), y trietilamina (0,8 g, 7,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 20 psi CO durante 4 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto titular **S7–4** (800 mg, 69%) en forma de líquido marrón. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d_6): δ 1,39 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 228,1.



S7–4 **S7–5**

S7–Paso 4: Síntesis de (4–(*ter–but*ilamino)–6–fluoropirimidin–2–il)metanol (S7–5)

[00232] A una solución de metilo 4–(*ter–but*ilamino)–6–fluoropirimidin–2–carboxilato (**S7–4**) (800 mg, 3,5 mmol) en metanol (20,0 mL), se agregó sodio borhidruro (1,3g, 35,2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la reacción durante 3 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo se disolvió en agua (10,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10,0 mL). Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto titular **S7–5** (600 mg, 86%) en forma de líquido color hueso. MS m/z (M+H): 200,1.

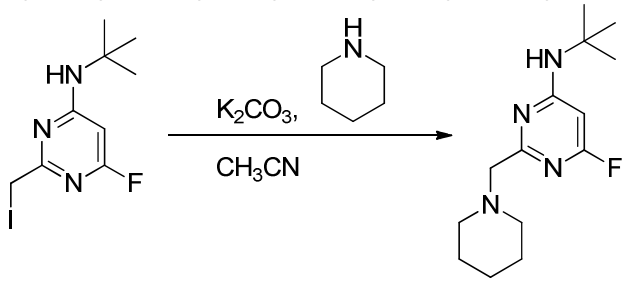


S7–5 **S7–6**

S7–Paso 5: Síntesis de N–(*ter–but*il)–6–fluoro–2–(yodometil)pirimidin–4–amina (S7–6)

[00233] A una solución de (4–(*ter–but*ilamino)–6–fluoropirimidin–2–il)metanol (**S7–5**) (600 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (20,0 mL), se agregó imidazol (512 mg, 7,5 mmol) y trifenilfosfina (1,6 g, 6,0 mmol) seguido de adición en porciones de yodo (382 mg, 1,5 mmol) a 25 ^{o}C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue extinguida con solución saturada de saturado tiosulfato de sodio (3,0 mL) y

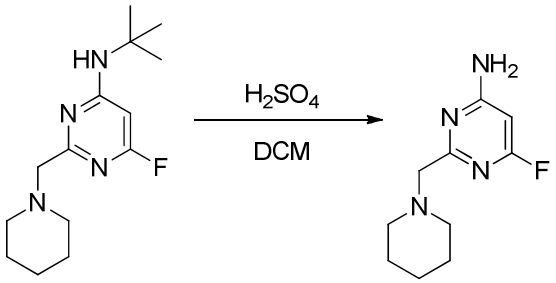
extraída con diclorometano (2 x 10 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto titular **S7–6** (400 mg, 43%) en forma de sólido viscoso. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d_6): δ 1,39 (s, 9H), 4,22 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H).



S7–6 **S7–7**

S7–Paso 6: Síntesis de N–(*ter–but*il)–6–fluoro–2–(piperidin–1–ilmetil)piriimidin–4–amina (S7–7)

[00234] A una solución de piperidina (82,6 mg, 0,97 mmol) en acetonitrilo (5,0 mL), se agregó carbonato de potasio (220 mg, 1,6 mmol) seguido de la adición de N–(*ter–but*il)–6–fluoro–2–(yodometil)pirimidin–4–amina (**S7–6**) (250 mg, 0,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua (10,0 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante TLC preparatoria para producir el compuesto titular **S7–7** (170 mg, 79%) en forma de líquido verde claro. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d_6): δ 1,33–1,36 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,44–1,50 (m, 4H), 2,44–2,46 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H).

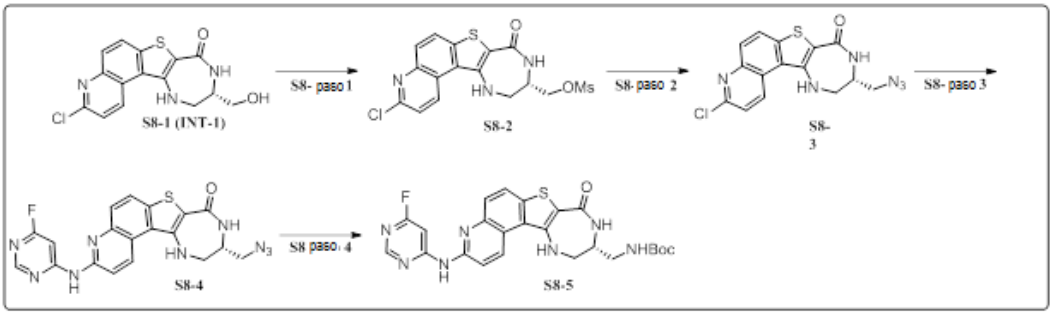


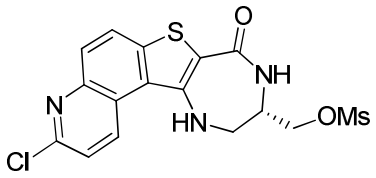
S7–7 **S7–8**

S7–Paso 7: 6–fluoro–2–(piperidin–1–ilmetil)piriimidin–4–amina (S7–8)

[00235] A una solución de N–(*ter–but*il)–6–fluoro–2–(yodometil)pirimidin–4–amina (**S7–7**) (170 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (15,0 mL), se agregó H_2SO_4 concentrado (0,3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, se decantó el diclorometano y al sólido gomoso obtenido se agregaron unas pocas gotas de solución de NH_3 seguido de destilación azeotrópica usando tolueno (2 x 5 mL) para obtener el producto crudo. El sólido fue triturado con 10% metanol en cloroformo (4 x 5 mL). La capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto titular **S7–8** (120 mg, 95%) en forma de sólido color hueso. MS m/z (M+H): 211,1.

Esquema 8

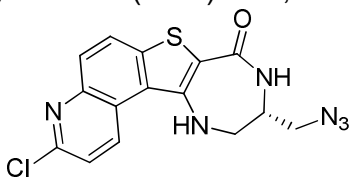




S8–2

S8–Paso 1: Síntesis de (S)–(3–cloro–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–10–il)metansulfonato de metilo (S8–2)

[00236] A una solución agitada de S)–3–cloro–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(INT–1)** (50 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se agregó trietilamina (0,86 mL, 0,4 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (0,24 mL, 0,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo obtenido fue diluido con agua helada y se formó un sólido. Se filtró el sólido y se secó para producir el compuesto **S8–2** (50 mg, 81%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,18 (s, 3H), 3,42–3,43 (m, 1H), 3,85–3,90 (m, 2H), 4,09–4,13 (m, 1H), 4,28–4,32 (m, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,72 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 7,90 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,21 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 8,34 (d, *J = 5,2 Hz,* 1H), 9,16 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 412,2.

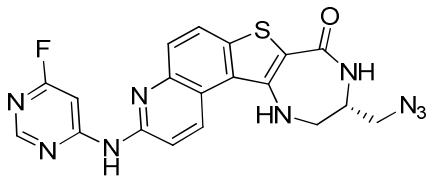


S8–3

S8–Paso 2: Síntesis de (S)–10–(azidometilo)–3–cloro–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (S8–3)

[00237] A una solución agitada de (S)–(3–cloro–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–10–il)metansulfonato de metilo **(S8–2)** (50,0 mg, 0,1 mmol) en dimetilformamida (2,0 mL), se agregó azida de

sodio (15,78 mg, 0,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 50 °C durante 10 h. Una vez terminada de reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El crudo fue diluido con agua helada, después de lo cual se formaron sólidos. Los sólidos obtenidos fueron filtrados y secados para producir el compuesto **S8–3** (30 mg, 69%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,37–3,51 (m, 2H), 3,63–3,66 (m, 1H), 3,74–3,79 (m, 1H), 7,15 (br s, 1H), 7,72 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 7,90 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 8,20 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 8,33 (d, *J = 5,2 Hz,* 1H), 9,17 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 359,1.

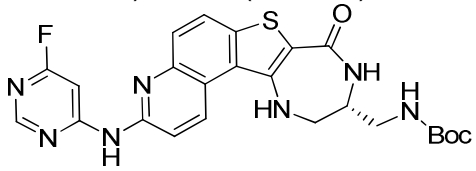


S8–4

S8–Paso 3: Síntesis de (S)–10–(azidometilo)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (S8–4)

[00238] Una solución de (S)–10–(azidometilo)–3–cloro–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(S8–3)** (200 mg, 0,5 mmol) en 1,4–dioxano (6,0 mL) fue desgasificada brevemente mediante la aplicación de vacío y posteriormente enjuagada con nitrógeno. A esta 6–fluoropirimidin–4–amina (75,4 mg, 0,7 mmol), se agregó $Pd_2(dba)_3$ (50,9 mg, 0,06 mmol), Xantphos (32,1 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (541,9 mg, 1,6 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla fue desgasificada nuevamente y se agitó a 90 °C durante 10 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue lavado con agua, seguido de 5% metanol en diclorometano para producir el compuesto **S8–4** (80 mg, 32%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): *δ* 3,42–3,55 (m, 2H), 3,63–3,66 (m, 1H), 3,76–3,80 (m, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,69 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 7,90 (d, *J*=

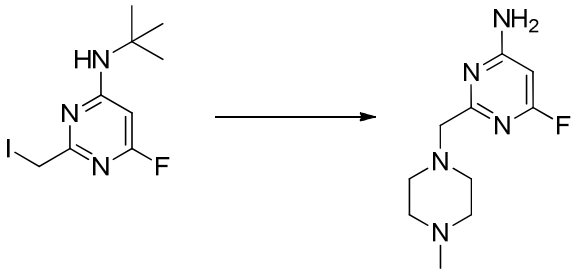
9,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = *9,2 Hz,* 1H), 8,17 (br s, 1H), 8,26 (d, *J*= *5,2 Hz,* 1H), 8,58 (br s, 1H), 9,07 (d, *J* = *8,8 Hz,* 1H), 10,92 (br s, 1H).



S8–5

S8–Paso 4: Síntesis de (S)–*ter*–*but*il ((3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–10–il)metilo)carbamato (S8–5)

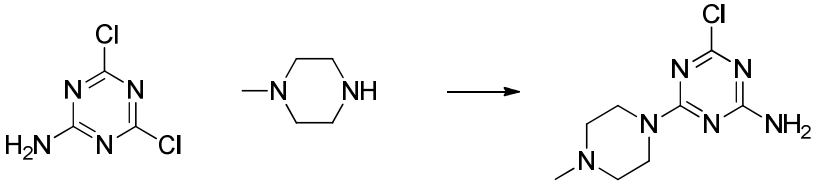
[00239] A una solución agitada de (S)–10–(azidometilo)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(S8–4)** (150 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano/agua (2:1) (6,0 mL) se agregó trifenilfosfina (270 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 85 ^{o}C durante 16 h. Una vez terminada se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue lavado con éter dietílico seguido de 5% metanol en diclorometano para producir (R)–10–(aminometilo)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona crudo (100 mg) en forma de sólido amarillo pálido. El material crudo aislado se disolvió en dimetilformamida (5,0 mL) y trietilamina (86 mg, 0,7 mmol) y se agregó di–*ter*–*but*il dicarbonato (106 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante HPLC preparatoria para producir el compuesto **S8–5** (20 mg, 11% después de 2 pasos) en forma de sólido amarillo. MS m/z (M+H): 510,1.



S7–6 **INT–30**

Síntesis de 6–fluoro–2–((4–metilpiperazin–1–il)metil)piriimidin–4–amina (INT–30)

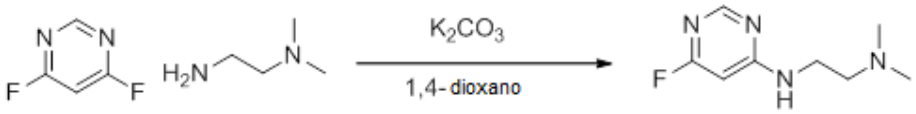
[00240] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que 6–fluoro–2–(piperidin–1–ilmetil)piriimidin–4–amina (**S7–8**) sustituyendo 1–metilpiperazina por piperidina en S7–Paso 6 para producir el compuesto titular **INT–30** (120 mg, 88%) en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) (Intercambio de D_2O): δ 2,29 (s, 3H), 2,52–2,65 (m, 8H), 3,36 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,12 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 226,2.



INT–31

Síntesis de 4–cloro–6–(4–metilpiperazin–1–il)–1,3,5–triazin–2–amina (INT–31)

[00241] En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió 4,6–dicloro–1,3,5–triazin–2–amina (0,047 g, 0,285 mmol) y 1–metil*piperazina* (0,032 ml, 0,285 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) para producir una solución incolora. La reacción se calentó hasta 65 °C y después de una hora la reacción lucía turbia. Se enfrió la reacción y se concentró en gel de sílice y se sometió a cromatografía con 8:1 MeOH/NH_4OH en diclorometano (0–10%) para producir el compuesto titular **INT–31** (0,057 g, 0,251 mmol, 88 % rendimiento).



INT–32

Síntesis de N^1–(6–fluoropirimidin–4–il)–N^2,N^2–dimetiletan–1,2–diamina (INT–32)

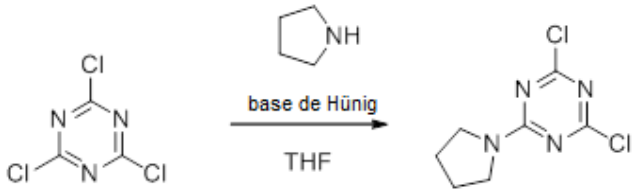
[00242] En un matraz de fondo redondo de 10 mL, 4,6– se agregó difluoropirimidina (0,305 g, 2,63 mmol) y K_2CO_3 (0,363 g, 2,63 mmol) a 1,4–dioxano (5 mL) para producir una suspensión incolora. A esta, se agregó N^1,N^1–dimetiletan–1,2–diamina (0,287 ml, 2,63 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de una hora se concentró la reacción en sílice y gel y se sometió a cromatografía con 8:1 MeOH/NH_4OH en diclorometano (0–10%) para producir el compuesto titular **INT–32** (0,290 g, 1,577 mmol, 60 % rendimiento).



INT–33

Síntesis de 6–fluoro–N–(2–metoxietil)pirimidin–4–amina (INT–33)

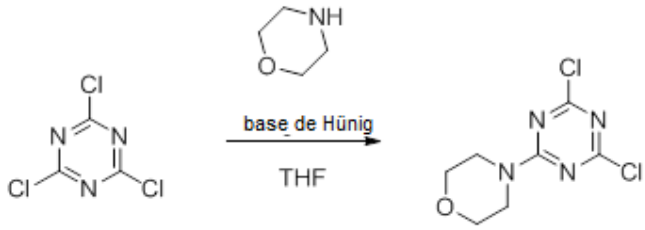
[00243] En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió 4,6–difluoropirimidina (,35 ml, 4,13 mmol) y Base de Hünig (0,722 ml, 4,13 mmol) Xen tetrahidrofurano (5 mL) para producir una solución incolora. La reacción fue enfriada hasta 0 °C y se agregó 2–metoxietanamina (0,322 ml, 4,13 mmol). Se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de terminada la reacción se concentró en gel de sílice, se purificó mediante cromatografía (0 – 100% acetato de etilo en heptano) para producir el compuesto titular **INT–33** (0,318 g, 1,859 mmol, 45 % rendimiento).



INT–34

Síntesis de 2,4–dicloro–6–(pirrolidin–1–il)–1,3,5–triazina (INT–34)

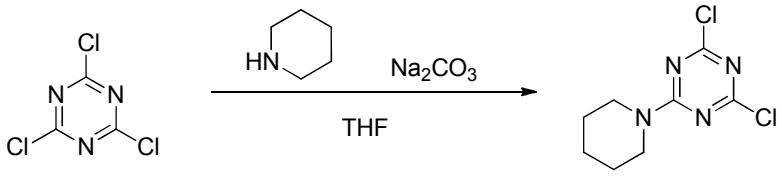
[00244] A 2,4,6–tricloro–1,3,5–triazina (662 mg, 3,59 mmol) en 4 mL THF a 0 °C se agregó base de Hünig (732 µL, 4,19 mmol) seguida de pirrolidina (100 µL, 1,197 mmol) en 2 mL THF en forma de gotas. Se agitó la reacción a 0 °C. LCMS después de 1h mostró la masa deseada como el valor máximo principal y una cantidad pequeña de aducto de di–pirrolidina. Se filtró la mezcla cruda, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0–25% acetato de etilo/heptanos) para producir el compuesto titular **INT–34** (223 mg, 1,018 mmol, 85 % rendimiento) en forma de sólido blanco. MS m/z: 219,1 [M+H].



INT–35

Síntesis de 4–(4,6–dicloro–1,3,5–triazin–2–il)morfolina (INT–35)

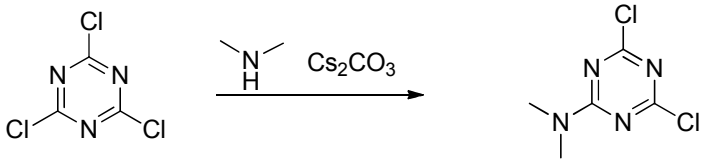
[00245] Se sintetizó el compuesto titular de la misma manera que 2,4–dicloro–6–(pirrolidin–1–il)–1,3,5–triazina (**INT–34**) sustituyendo morfolina por pirrolidina para producir el compuesto titular **INT–35** en forma de sólido blanco. MS: m/z 235,1 [M+H].



INT–36

Síntesis de 2,4–dicloro–6–(piperidin–1–il)–1,3,5–triazina (INT–36)

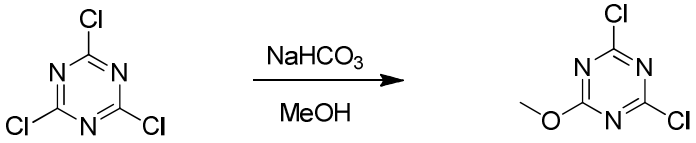
[00246] A 2,4,6–tricloro–1,3,5–triazina (300 mg, 1,627 mmol) y carbonato de sodio (259 mg, 2,440 mmol) se agregó tetrahidrofurano (8 mL) a 0 °C, seguido de piperidina (163 µl, 1,627 mmol). La mezcla de reacción se volvió turbia en el transcurso de pocos minutos. LCMS después de 1h mostró la masa deseada como el producto principal y una parte de aducto de diadición como el producto secundario. El material crudo se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0–20% acetato de etilo/heptanos) para producir una mezcla del compuesto titular (**INT–36**, principal) y diaducto (secundario). LCMS m/z: 233,0 [M+H].



INT–37

Síntesis de 4,6–dicloro–N,N–dimetil–1,3,5–triazin–2–amina (INT–37)

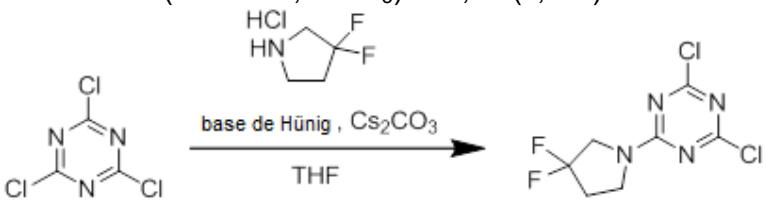
[00247] A 2,4,6–tricloro–1,3,5–triazina (300 mg, 1,627 mmol) y carbonato de cesio (689 mg, 2,115 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se agregó dimetilamina (1 M en THF (813 µl, 1,627 mmol)) en forma de gotas a 0 °C. Después de 45 min, LCMS mostró la masa deseada como el producto principal y una cantidad menor de aducto de diadición. La mezcla cruda se filtró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0–20% acetato de etilo/heptanos) para obtener 144 mg de mezcla de principalmente compuesto titular **INT–37** y una cierta cantidad de 6–cloro–N^2,N^2,N^4,N^4–tetrametil–1,3,5–triazin–2,4–diamina no deseada. La mezcla fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional.



INT–38

Síntesis de 2,4–dicloro–6–metoxi–1,3,5–triazina (INT–38)

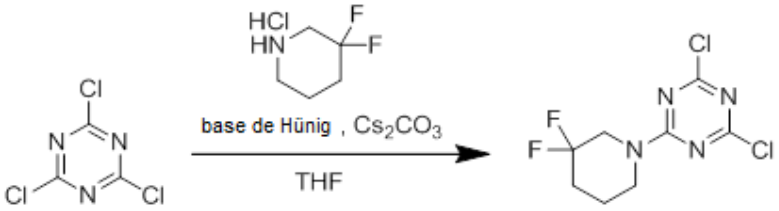
[00248] A 2,4,6–tricloro–1,3,5–triazina (300 mg, 1,627 mmol) en MeOH (32,500 mL) se agregó bicarbonato de sodio (137 mg, 1,627 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla fue diluida posteriormente con agua y extraída con diclorometano, lavada con NaCl (ac.) saturado, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio, se filtró y concentró para producir el compuesto titular **INT–38** (271 mg, 1,506 mmol, 93 % rendimiento) en forma de sólido blanco. ^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,14 (s, 3H).



INT–39

Síntesis de 2,4–dicloro–6–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–1,3,5–triazina (INT–39)

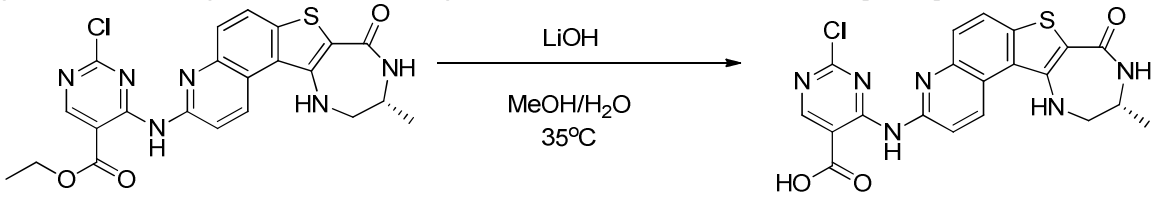
[00249] A 2,4,6–tricloro–1,3,5–triazina (150 mg, 0,813 mmol) y carbonato de cesio (583 mg, 1,789 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C se agregó clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (120 mg, 0,813 mmol) en una porción. A esta se agregó 2,2 ec. (313 µL) de Base de Hünig. LCMS después de 2 h mostró la masa deseada como el valor máximo principal. La mezcla de reacción fue se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0–10% acetato de etilo/heptanos) para producir el compuesto titular **INT–39**(123 mg, 0,482 mmol, 59,3 % rendimiento) en forma de sólido blanco. MS m/z: 254,8 [M+H].



INT–40

Síntesis de 2,4–dicloro–6–(3,3–difluoropiperidin–1–il)–1,3,5–triazina (INT–40)

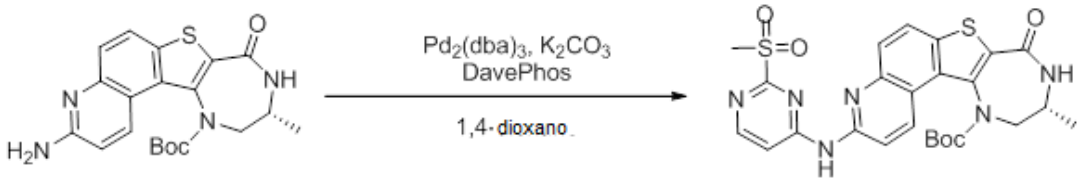
[00250] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que 2,4–dicloro–6–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–1,3,5–triazina (**INT–39**) sustituyendo clorhidrato de 3,3–difluoropiperidina por clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina para producir el compuesto titular compuesto **INT–40**. MS: m/z 268,9 [M+H].



I–18 **INT–41**

Síntesis de ácido (R)–2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxilico (INT–41)

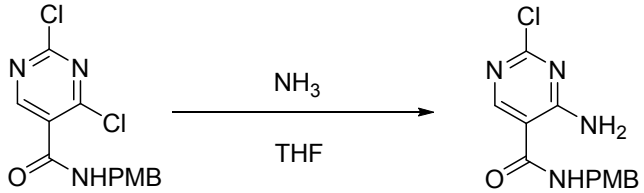
[00251] En un vial de 20 mL se agregó (R)–etil 2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxilato **(I–18)** (0,112 g, 0,232 mmol) a 5 mL de una solución 4:1 metanol/agua. Se agregó LiOH (0,371 ml, 0,371 mmol) y la reacción se calentó hasta 35 °C. Una vez terminada se agregó HCl (0,371 ml, 0,371 mmol) y el producto salió en forma de precipitado de la solución. La reacción se filtró y los sólidos fueron enjuagados con agua fría y deshidratados en vacío para producir el compuesto **INT–41** (0,103 g, 0,226 mmol, 98 % rendimiento).



INT–2 **INT–42**

Síntesis de (R)–*ter*–*but*il 10–metil–3–((2–(metilsulfonil)pirimidin–4–il)amino)–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–12(9H)–carboxilato (INT–42)

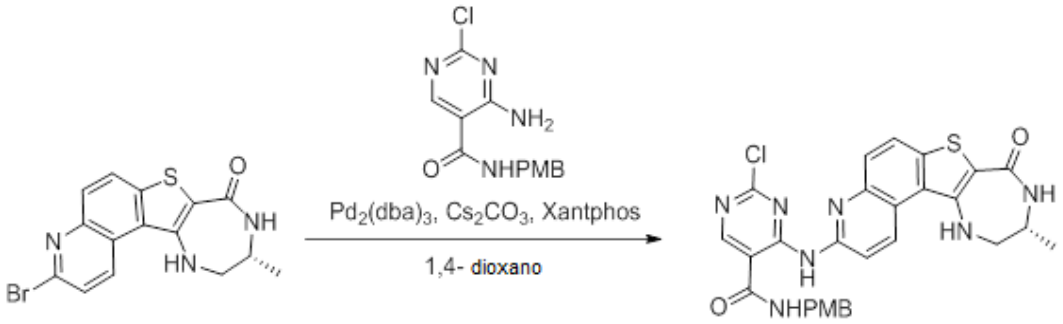
[00252] A una solución de (R)–*ter*–*but*il 3–amino–10–metil–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–12(9H)–carboxilato (**INT–2**) (100,0 mg, 0,2 mmol) en 1,4–dioxano (2,0 mL), se agregó 4–cloro–2–metilsulfonil–pirimidina (58,0 mg, 0,3 mmol) y carbonato de potasio (102,4 mg, 0,7 mmol), a temperatura ambiente. La solución obtenida fue desgasificada brevemente mediante la aplicación de vacío y posteriormente enjuagada con nitrógeno tres veces. Finalmente, se agregó $Pd_2(dba)_3$ (45,9 mg, 0,05 mmol) y DavePhos (2,5 mg, 0,01 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla fue desgasificada adicionalmente. Se permitió la agitación de la mezcla de reacción a 100 ºC durante 3 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción fue diluida con agua (10,0 mL) y extraída con acetato de etilo (2 veces, 10,0 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron deshidratadas con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante preparatoria para producir el compuesto **INT–42** (45 mg, 32 %) en forma de sólido marrón. MS m/z: 555,2 (M+H).



INT–43a **INT–43b**

Síntesis de 4–amino–2–cloro–N–(4–metoxibencil)pirimidin–5–carboxamida (INT–43b)

[00253] A una solución agitada de 2,4–dicloro–N–[(4–metoxifenilo)metilo]pirimidin–5–carboxamida (**INT–43a**, 500 mg, 1,6 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2011/090760 A1) en THF (5 mL) se agregó amoniaco (1 mL, 24,03 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con agua seguida de salmuera solución, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para producir **1** (440 mg, 85% rendimiento) en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,71 (s, 3H), 4,35 (d, J = *6 Hz*, 2H), 6,88 (d, J = *8,6 Hz*, 2H), 7,23 (d, J = *8,5 Hz*, 2H), 8,22 (s, br, 2H), 8,54 (s, 1H), 9,09 (d, J = *5,7 Hz*, 1H).

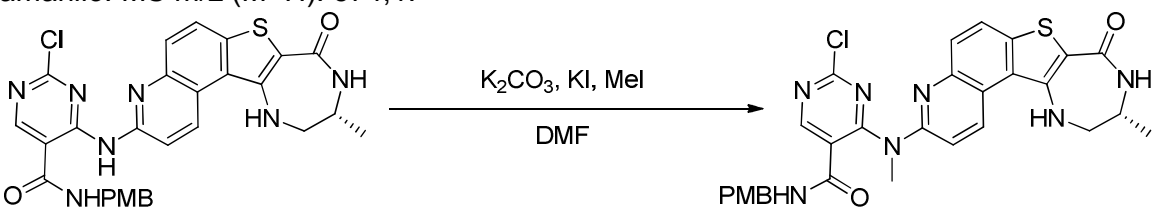


INT–5 **INT–43b** **INT–43**

Síntesis de (R)–2–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida (INT–43)

[00254] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo **INT–43b** por 5–fluoro–2–nitroanilina, y (R)–3–bromo–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(INT–5)** por (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–

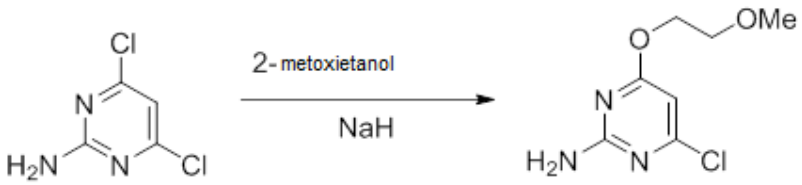
[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona. Se realizó el calentamiento convencionalmente a 100 °C durante 6h (en lugar de radiación por microondas). Lo anterior produjo (R)–2–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida **INT–43** (141 mg, 88%) en forma de sólido amarillo. MS m/z (M+H): 574,1.



INT–43 **INT–44**

Síntesis de (R)–2–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–(metilo(10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida (INT–44)

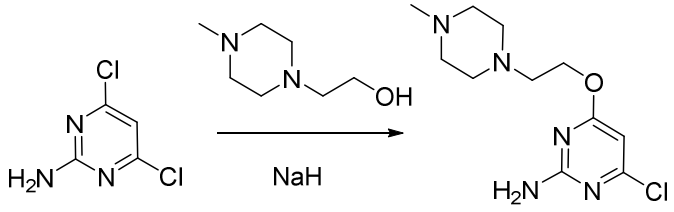
[00255] A una solución agitada de (R)–2–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida **(INT–43)** (180 mg, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2,0 mL) se agregó carbonato de potasio (86,66 mg, 0,6 mmol), yoduro de potasio (10,4 mg, 0,06 mmol) y yoduro de metilo (66,7 mg, 0,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida fue se agitó a 75 °C durante 1 h. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El producto crudo fue diluido con agua y los sólidos formados fueron filtrados y lavados con agua; posteriormente se deshidrató en vacío para producir el compuesto **INT–44** (120 mg, 53%) en forma de sólido amarillo. MS m/z (M+H): 588,4.



S6–1 **INT–45**

Síntesis de 4–Cloro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–amina (INT–45)

[00256] A una solución de 4,6–dicloropirimidin–2–amina (1,0 g, 6,1 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 mL), se agregó hidruro de sodio (175,6 mg, 7,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción se agregó 2–metoxietanol (556,8 mg, 7,3 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue extinguida con agua helada (50 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL) y lavada con salmuera (50,0 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir **1** (900 mg, 68%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,27 (s, 3H), 3,58–3,61 (m, 2H), 4,33–4,35 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,96 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 204,1.

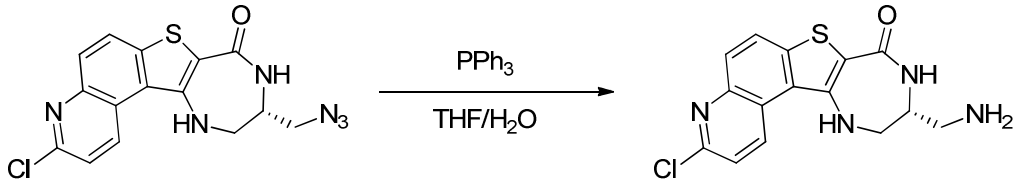


S6–1 **INT–46**

Síntesis de 4–Cloro–6–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi]pirimidin–2–amina (INT–46)

[00257] A una suspensión de hidruro de sodio (13,4 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) se agregó 2–(4–metilpiperazin–1–il)etanol (43,9 mg, 0,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó una solución de 4,6–dicloropirimidin–2–amina (50 mg, 0,3 mmol)

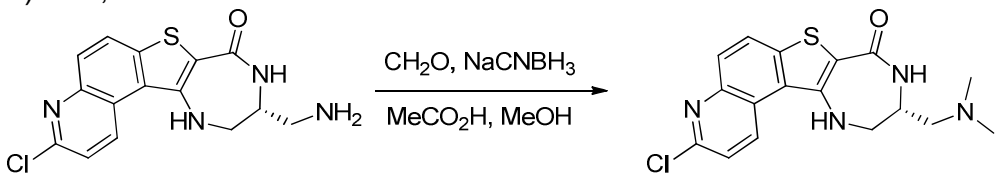
en dimetilformamida (0,5 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido fue lavado con éter dietílico para producir el compuesto **1** (20 mg, 24%) en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$): δ 2,11 (s, 3H), 2,26 (br s, 4H), 2,41 (br s, 4H), 2,58–2,61 (t, *J = 5,8 Hz, ,* 2H), 4,29–4,32 (t, *J = 5,9 Hz,* 2H), 6,06 (d, *J = 3,1 Hz,* 1H), 6,99 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 272,1.



S8–3 **INT–47**

Síntesis de (R)–10–(aminometilo)–3–cloro–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–47)

[00258] A una solución agitada de (S)–10–(azidometilo)–3–cloro–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(S8–3)** (50 mg, 0,1 mmol) en agua/tetrahidrofurano (1:3, 4,0 mL) se agregó trifenilfosfina (146 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a 85 ^{o}C durante 16 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue lavado con éter dietílico para producir el compuesto **INT–47** (35 mg, 76%) en forma de sólido amarillo pálido. MS m/z (M+H): 333,2.

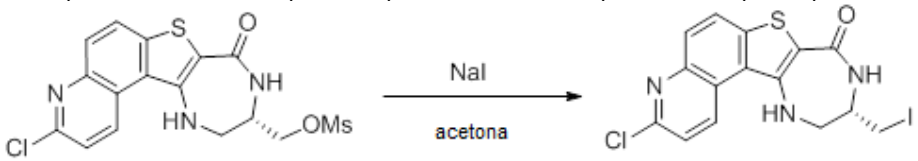


INT–47 **INT–48**

Síntesis de (S)–3–cloro–10–((dimetilamino)metilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–48)

[00259] A una solución de (R)–10–(aminometilo)–3–cloro–9,10,11,12–tetrahidro–

8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (10,0 mg, 0,03 mmol) **(INT–47)** en metanol (4,0 mL) se agregó formaldehído (0,01 mL, 0,6 mmol) y se agitó la reacción durante 10 min. a temperatura ambiente. Se agregó ácido acético (1,0 µL) y cianoborhidruro de sodio (1,9 mg, 0,03 mmol) y se mantuvo la agitación a 25 ºC durante 1 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue diluido con agua y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua seguida de salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo fue purificado con cromatografía de gel de sílice usando 5% metanol en diclorometano como eluyente para producir el compuesto **INT–48** (7,0 mg, 64%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2,21 (s, 6H), 2,33–2,35 (m, 2H), 3,37–3,45 (m, 1H), 3,53–3,62 (m, 1H), 3,63–3,70 (m, 1H), 7,07 (t, *J= 4,8 Hz,* 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,70 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 7,89 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,19 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 9,19 (d, *J=9,2 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 361,3.

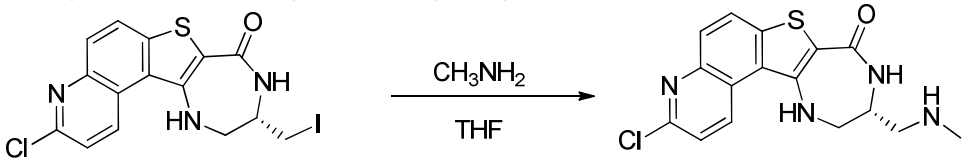


S8–2 **INT–49**

Síntesis de (S)–3–cloro–10–(yodometil)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–49)

[00260] A una solución agitada de (S)–(3–cloro–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–10–il)metansulfonato de metilo **(S8–2)** (140 mg, 0,3 mmol) en acetona (5,0 mL) se agregó yoduro de sodio (506,46 mg, 3,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a 60 ^{o}C durante 16 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue diluido con agua helada, a partir de lo cual se formaron sólidos. Se filtraron los sólidos y se deshidrataron para producir el compuesto **INT–49** (135 mg, 90%) en forma de sólido amarillo pálido.

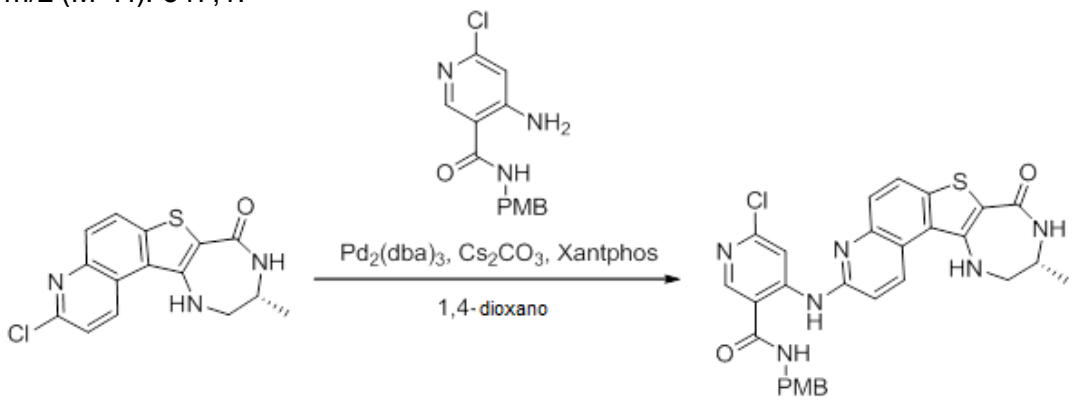
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,20–3,24 (m, 1H), 3,31–3,35 (m, 1H), 3,42–3,45 (m, 1H), 3,68–3,71 (m, 1H), 3,86–3,89 (m, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,74 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 7,89 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,20 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,33 (d, *J= 4,8 Hz,* 1H), 9,18 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 444,2.



INT–49 **INT–50**

Síntesis de (R)–3–cloro–10–((metiloamino)metilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–50)

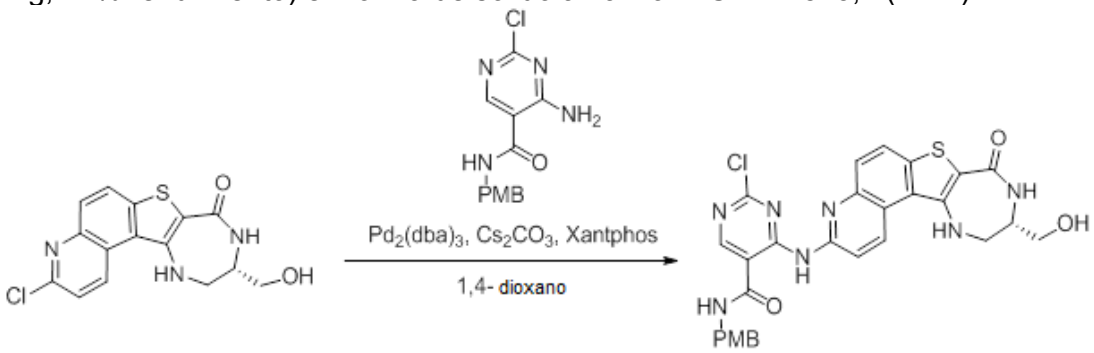
[00261] Se agitó una mezcla de (S)–3–cloro–10–(yodometil)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(INT–49)** (20 mg, 0,05 mmol) y metiloamina (2M en THF) (1,8 mL, 4 mmol) a 90 ^{o}C durante 3 h. La mezcla de reacción fue posteriormente concentrada a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante TLC preparatoria para producir el compuesto **INT–50** (6,0 mg, 40%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2,25 (s, 3H), 2,52–2,54 (m, 2H), 3,22–3,25 (m, 1H), 3,32–3,35 (m, 1H), 3,55–3,60 (m, 1H), 7,14 (t, *J= 5,6 Hz,* 1H), 7,70 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 7,89 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,19 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,23 (br s, 1H), 9,24 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 347,1.



S1–12 **INT–51**

Síntesis de (R)–6–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)nicotinamida (INT–51)

[00262] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo 4–amino–6–cloro–N–(4–metoxibencilo)nicotinamida por 5–fluoro–2–nitroanilina. Se realizó el calentamiento convencionalmente a 100 ºC durante 3 h (en lugar de radiación por microondas) para producir el compuesto **INT–51** (15 mg, 47% rendimiento) en forma de sólido amarillo. MS: m/z 573,2 (M+H).

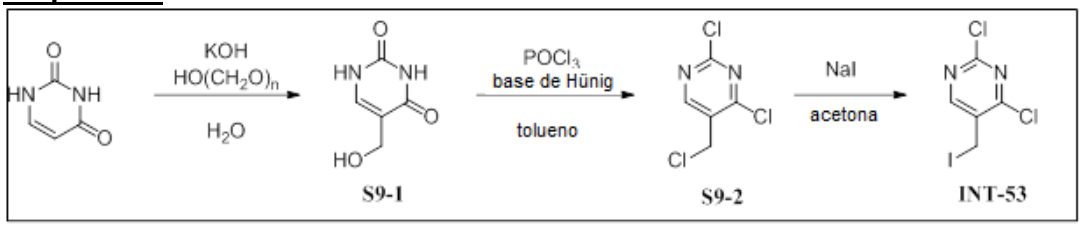


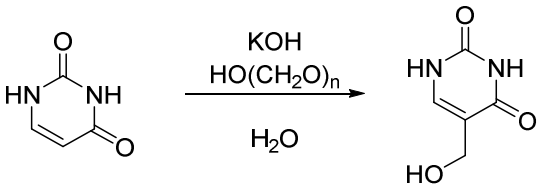
INT–1 **INT–52**

Síntesis de (S)–2–cloro–4–((10–(hidroximetilo)–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)–N–(4–metoxibencil)pirimidin–5–carboxamida (INT–52)

[00263] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–17** sustituyendo 4–amino–2–cloro–N–(4–metoxibencil)pirimidin–5–carboxamida por 6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **INT–52** (22 mg, 14%) en forma de sólido amarillo pálido. MS m/z (M+H): 590,3.

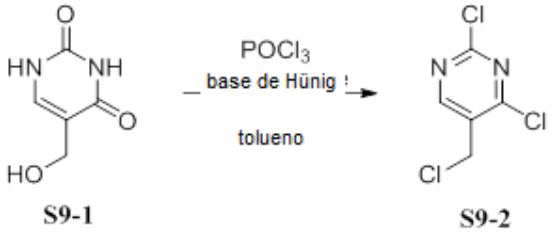
Esquema 9





Síntesis de 5–(hidroximetil)piriimidin–2,4(1H,3H)–diona (S9–1)

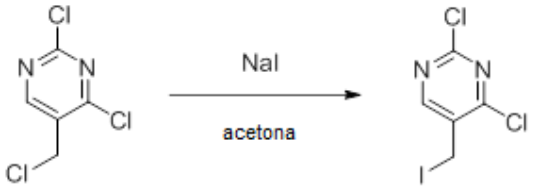
[00264] A una mezcla de 1H–pirimidin–2,4–diona (20 g, 178,4 mmol) en solución acuosa de hidróxido de potasio (8,0 g, 142,7 mmol) en agua (160,0 mL), paraformaldehído (6,96 g, 231,9 mmol) se agregó en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a 55 °C durante 36 h. Una vez terminada, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se concentró hasta 1/3rd del volumen a presión reducida para producir una masa blanca gruesa. El residuo fue diluido con acetona (150 mL) y se agitó a 25°C durante 15 min punto en el cual se formó un precipitado. Se filtró el sólido y se lavó con acetona (3 x 50 mL) y se deshidrató en vacío para producir **S9–1** (25 g, 98%) en forma de sólido blanco. MS m/z (M–H): 140,9.



Síntesis de 2,4–Dicloro–5–(clorometil)pirimidina (S9–2)

[00265] A una suspensión de **S9–1** (25 g, 175,9 mmol) en tolueno (50,0 mL), se

agregó oxicloruro fosforoso (134,87 g, 879,6 mmol) a 0 °C, y se mantuvo la agitación durante 15 min. A la mezcla de reacción, se agregó DIPEA (68,1 g, 527,7 mmol) en forma de gotas manteniéndose la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a 120 °C durante 7 h. Una vez terminada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla bifásica agitada de acetato de etilo y agua (150 mL/150 mL) a 0 °C durante un período de 45 min y se agitó a la misma temperatura durante un tiempo adicional de 1,5 h. La mezcla de reacción fue posteriormente extraída con 25% acetato de etilo en tolueno (4 x 150 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con agua (2 x 500 mL) y solución de salmuera saturada (1 x 500 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir **S9–2** (28 g, 81%) en forma de líquido marrón el cual fue usado sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,96 (s, 1H), 4,84 (s, 2H).

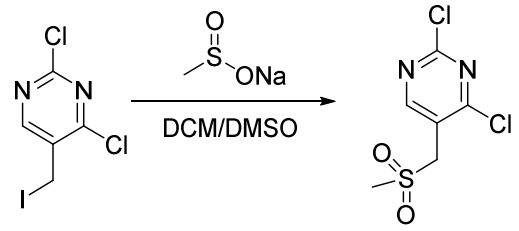


S9-2 INT-53

Síntesis de 2,4–Dicloro–5–(yodometil)pirimidina (INT–53)

[00266] A una solución de yoduro de sodio (23,4 g, 156,0 mmol) en acetona seca (150 mL), se agregó **S9–2** (28,0 g, 141,8 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción obtenida se calentó hasta 65 °C durante 20 min. Una vez terminada, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y lavó con acetona (2 x 50 mL). El filtrado combinado fue deshidratado con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice 60–120, 10% acetona en éter pet.) para producir **INT–53**

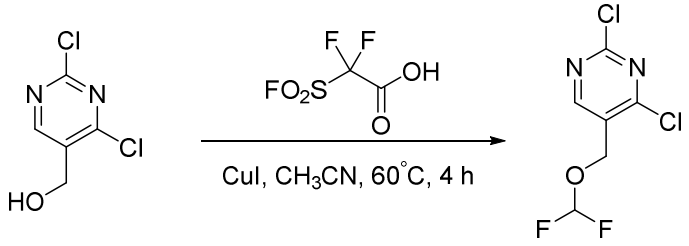
(21 g, 48%) en forma de sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,95 (s, 1H), 4,53 (s, 2H). MS m/z (M+H): 287,9.



INT-53 **INT-54**

Síntesis de 2,4–dicloro–5–((metilsulfonil)metil)pirimidina (INT–54)

[00267] Se disolvió **INT–53** (,3 g, 1,038 mmol) en 10 mL DCM con 2 mL DMSO. Se agregó metanosulfinato de sodio (0,106 g, 1,038 mmol) y la reacción se calentó hasta 50 °C. Después de 3 h se diluyó con heptano, se filtró y concentró para producir **INT–54** en DMSO el cual fue usado directamente para el paso siguiente. MS m/z (M+H): 241,0, 243,0.

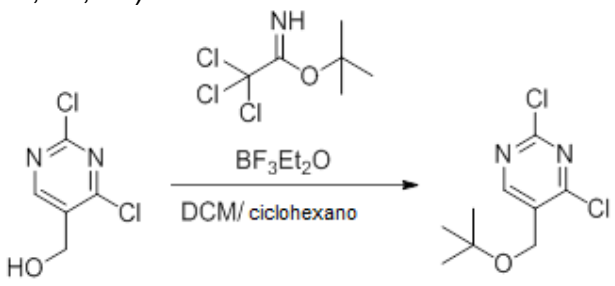


INT-55

Síntesis de 2,4–dicloro–5–((difluorometoxi)metil)pirimidina (INT–55)

[00268] A una solución agitada de (2,4–dicloropirimidin–5–il)metanol (400 mg, 2,23 mmol) en CH_3CN (16 mL) se agregó cobre(I) yoduro (45,6 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente con atmósfera inerte seguida de agitación a 60 °C durante 10 min. Se agregó 2,2–Difluoro–2–(fluorosulfonil) de ácido acético (2,39 g, 14,4 mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción fue mantenida a 60 °C durante un tiempo adicional de 4 h. La mezcla de reacción fue extinguida mediante la adición de agua helada (30 mL) y extraída con acetato de etilo (2 × 50 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (50 mL); se realizó la deshidratación con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para

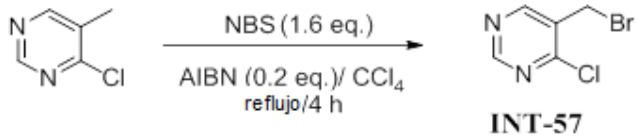
obtener el material crudo. Se hizo la purificación con cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: 15% EtOAc/Hexanos) para producir el compuesto **INT–55** (200 mg, 0,55 mmol, 24,5%) en forma de aceite incoloro. MS m/z (M+H): 229,0.



INT-56

Síntesis de 5–(ter–butoximetilo)–2,4–dicloropirimidina (INT–56)

[00269] A una solución agitada de (2,4–dicloropirimidin–5–il)metanol (200.mg, 1,12 mmol) en una mezcla de DCM (2 mL) y ciclohexano (2 mL) se agregó ter–butil 2,2,2–tricloroetanimidato (268,56 mg, 1,23 mmol) y BF_3 Et_2O (50 uL) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 h. El producto crudo fue purificado mediante TLC preparatoria (hexano/acetato de etilo, 5:1) para obtener **INT–56** (200 mg, 76,1%) en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 1,33 (s, 9H).

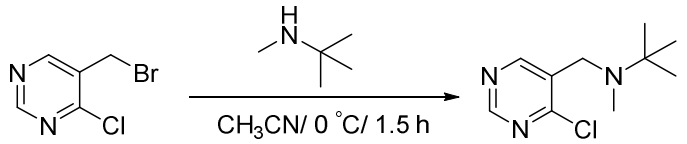


INT-57

Síntesis de 5–(bromometilo)–4–cloropirimidina (INT–57)

[00270] A una solución agitada de 4–cloro–5–metil–pirimidina (1,2 g, 9,33 mmol) en CCl_4 (30 mL) se agregó 1–bromopirrolidin–2,5–diona (2,66 g, 14,9 mmol) y AIBN (0,31g, 1,87 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 4 h. La reacción fue extinguida mediante la adición de Na_2SO_3 acuoso saturado(40 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (2 × 30 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera

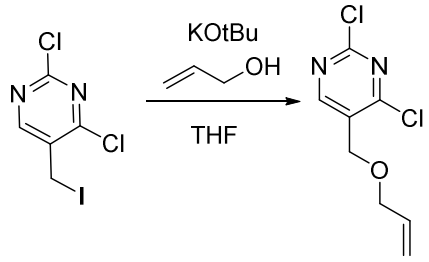
(100 mL), se filtró y concentró a presión reducida para producir el material crudo. La purificación mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) produjo **INT–57** (500 mg, 25,8%) en forma de aceite incoloro.



INT-57 **INT-58**

Síntesis de N–((4–cloropirimidin–5–il)metilo)–N,2–dimetilpropan–2–amina (INT–58)

[00271] A una solución agitada de 5–(bromometilo)–4–cloro–pirimidina (300,0 mg, 1,45 mmol) en MeCN (20 mL) se agregó N,2–dimetilpropan–2–amina (113,4 mg, 1,3 mmol) y K_2CO_3 (393,3 mg, 2,9 mmol) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una compresa de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el material crudo. La purificación mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1) produjo **INT–58** (140 mg, 45,3%) en forma de aceite incoloro.

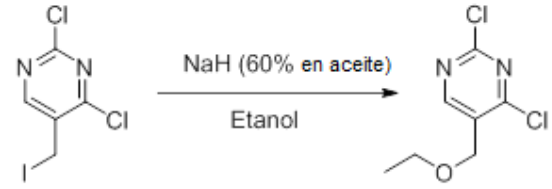


INT-53 **INT-59**

5–(Aliloximetilo)–2,4–dicloro–pirimidina (INT–59)

[00272] A una solución de alcohol arílico (0,08 mL, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 mL), se agregó ter–butóxido de potasio (174,8 mg, 1,56 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min seguido de la adición de **INT–53** (300 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a 0 °C durante 15

min. Una vez terminada, se agregó agua helada (5,0 mL) a la mezcla de reacción y fue posteriormente extraída con acetato de etilo (10,0 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (10,0 mL) seguida de solución de salmuera saturada (10,0 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un residuo crudo (300 mg). El residuo fue purificado mediante TLC preparatoria para producir **INT–59** (50 mg, 10%) en forma de líquido marrón. MS m/z (M+H): 219,1

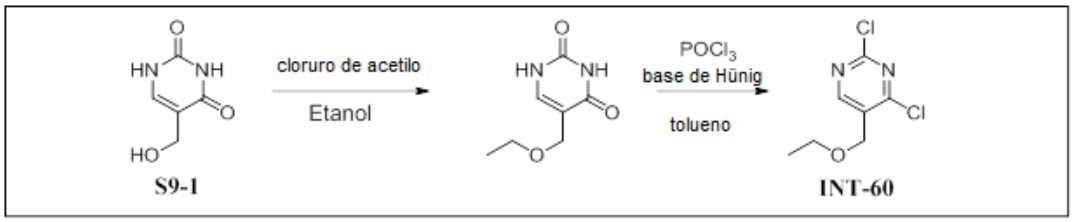


INT-53 **INT-60**

2,4–Dicloro–5–(etoximetil)pirimidina (INT–60): Método A

[00273] Se agitó un solución de hidruro de sodio (o KOtBu, 8,3 mmol) (199,4 mg, 8,3 mmol) en etanol (15,0 mL) a 50 °C durante 45 min. A la mezcla, se agregó **INT–53** (3,0 g, 10,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua helada (50,0 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL) y lavada con solución de salmuera (50 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida (2,8 g). El material crudo obtenido fue purificado mediante TLC preparatoria para producir **INT–60** (402 mg, 19%) en forma de líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,69–3,64 ((m, 2H), 1,30 (t, *J* =7,2 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 207,1.

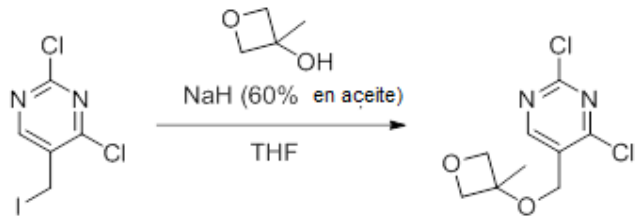
Síntesis alternativa de 2,4–Dicloro–5–(etoximetil)pirimidina (INT–60) : Método B



[00274] A una solución de etanol (20 mL) se agregó cloruro de acetilo (0,55 g, 7,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y posteriormente se agregó **S9–1** (1,0 g, 7,04 mmol). La mezcla se calentó hasta 75 – 80 °C de un día para otro; fue enfriada y posteriormente se concentró para producir **5–(etoximetil)pirimidin–2,4(1H,3H)–diona** cruda (1,15 g, 96%) en forma de sólido blanco, el cual fue usado para el próximo paso sin purificación adicional.

[00275] A una suspensión de **5–(etoximetil)pirimidin–2,4(1H,3H)–diona** (0,5 g, 2,94 mmol) en tolueno (1 mL), se agregó oxicloruro fosforoso (0,67, 7,35 mmol) a 0 °C, y se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción, se agregó base de Hünig (0,77 mL, 4,41 mmol) en forma de gotas a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida fue agitada a 120 °C durante 1 h posteriormente enfriada hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla bifásica agitada de acetato de etilo y agua (1/1, v/v) a 0 °C durante un período de 45 min. Se mantuvo la agitación a la misma temperatura durante un tiempo adicional de 1,5 h. La mezcla de reacción fue posteriormente extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con agua y salmuera, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir **INT–60** (0,40 g, 65%) en forma de líquido marrón. El producto crudo fue purificado adicionalmente mediante cromatografía con gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 30/1 a 20/1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,66 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Método C:

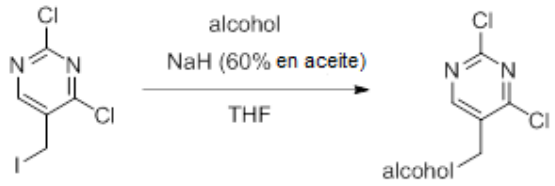


INT-53 **INT-61**

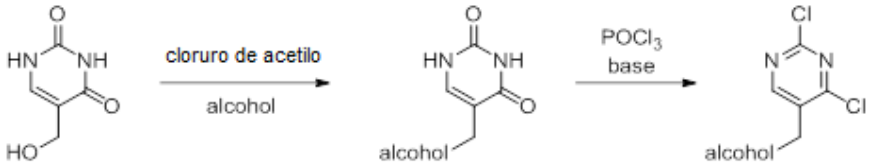
[00276] A una suspensión de NaH (79,75 mg, 3,32 mmol) en THF anhidro (50 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se agregó 3–metiloxetan–3–ol (268,39 mg, 3,05 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción fue transferida por medio de una cánula a una solución de **INT–53** (800 mg, 2,77 mmol) en THF anhidro (50 mL). Después de agitar durante un tiempo adicional de 2 h a 0 °C, se agregó NH_4Cl (*ac.* saturado) y la reacción fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron deshidratados con $MgSO_4$, concentrados a presión reducida y el residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo: acetato de etilo (1/1). Se obtuvo **INT–61** (350 mg, 51%) en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8,71 (s, 1H), 4,77–4,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,48–4,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H). MS m/z (M+H): 249,1.

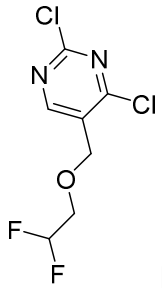
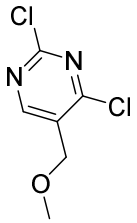
[00277] Se realizó la síntesis de los productos intermedios siguientes según uno o más de los Métodos A, Métodos B o Métodos C según se describe anteriormente, remplazando el etanol o 3–metiloxetan–3–ol de estos métodos con el alcohol respectivo en la columna “Alcohol” para producir los compuestos mostrados en la columna “producto” de la tabla más adelante.

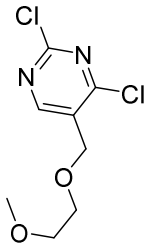
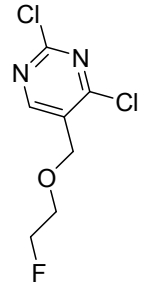
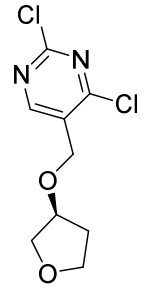
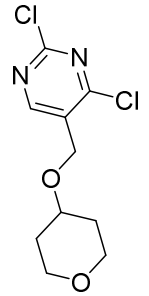
Métodos A y C

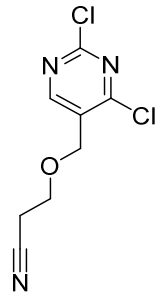


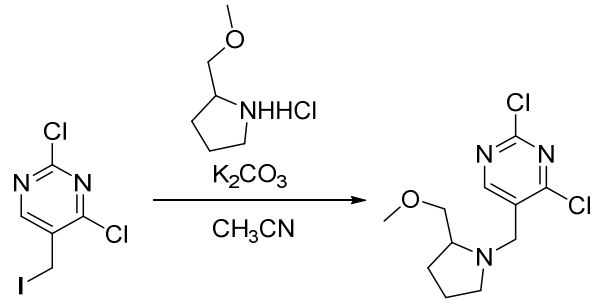
Método B



Alcohol	Producto	MS	RMN	Método
2,2–difluoroetan–1–ol	 **INT–62**		^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,66 (s, 1H), 6,16–5,77 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,91–3,81 (m, 2H). MS m/z (M+H): 242.	C
metanol	 **INT–63**		^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8,66 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).	A

2–metoxietan–1–ol	 **INT–64**		^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,78–3,76 (m, 2H), 3,64–3,61 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).	C
2–fluoroetan–1–ol	 **INT–65**		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (s, 1H), 4,57 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H).	B o C
(S)–tetrahidrofuran–3–ol	 **INT–66**	MS m/z (M+H): 249,1.	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8,75 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,32–4,30 (m, 1H), 4,03–3,84 (m, 4H), 2,17–2,11 (m, 2H).	C
tetrahidro–2H–piran–4–ol	 **INT–67**		^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,01–3,94 (m, 2H), 3,73–3,65 (m, 1H), 3,53–3,45 (m, 2H), 2,02–1,96 (m, 2H), 1,75–1,67 (m, 2H).	C

3–hidroxi propanonitrilo	 **INT–68**	MS m/z (M+H): 231,9		C

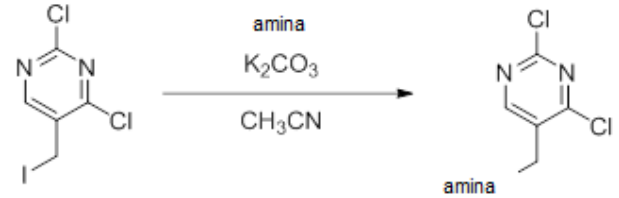


INT-53 **INT-69**

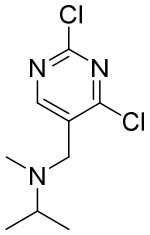
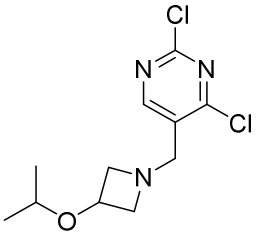
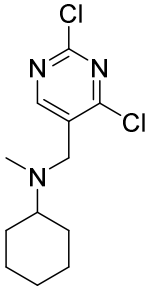
Síntesis de rac–2,4–dicloro–5–((2–(metoximetil)pirirolidin–1–il)metil)piriimidina

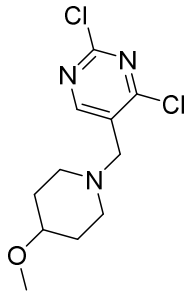
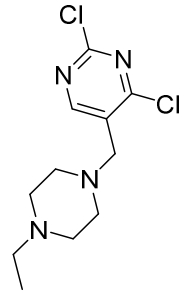
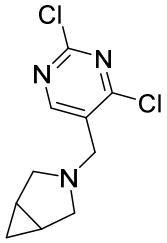
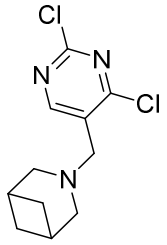
[00278] A una suspensión agitada de **INT–53** (500,0 mg, 1,73 mmol) en CH_3CN anhidro (20 mL, DMF es también un solvente aceptable para esta transformación) se agregó carbonato de potasio (358,3 mg, 2,6 mmol) y clorhidrato de *rac*–2–(metoximetil)pirirolidina (262,4 mg, 1,73 mmol) a 0 °C para producir una solución marrón. La solución se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con cloroformo y concentrada. La purificación mediante TLC preparatoria (hexano:acetato de etilo 3/1) produjo **INT–69** (160 mg, 33,4%) MS m/z (M+H): 276,2.

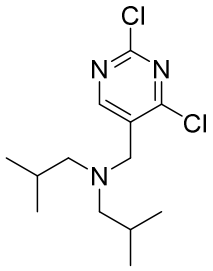
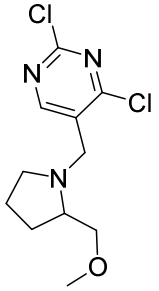
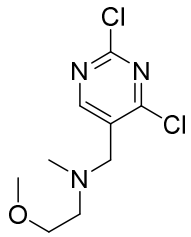
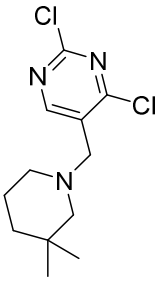
[00279] Los productos intermedios siguientes fueron sintetizados con el mismo método **INT–69** reemplazando clorhidrato de rac–2–(metoximetil)pirirolidina con la amina respectiva en la columna “Amina” usando el procedimiento anterior para producir los compuestos mostrados en la columna de producto.

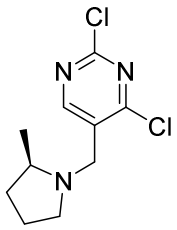
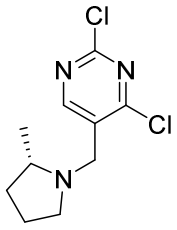
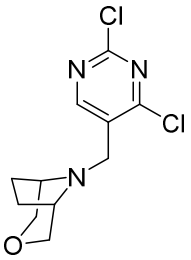
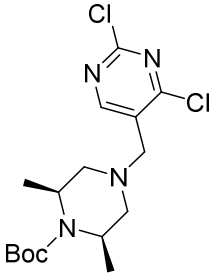
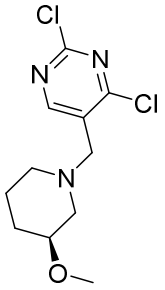


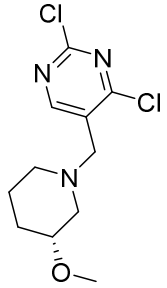
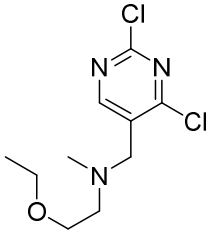
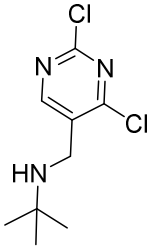
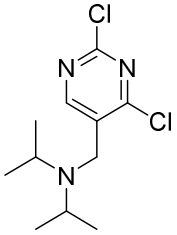
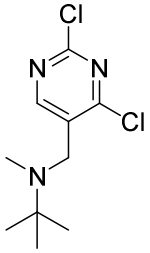
INT-53

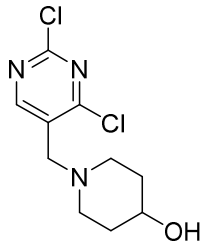
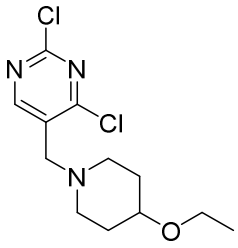
Amina	Producto	MS	RMN
N–metilpropan–2–amina	 **INT–70**	MS m/z (M+H): 234.0.	^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1H), 3.59–3.52 (m, 2H), 2.99–2.91 (m, 1H), 2.36–2.31 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.22–1.09 (m, 6H).
3–isopropoxiacetidina	 **INT–71**	MS m/z (M+H): 275.9	
N–metilciclohexanamina	 **INT–72**	MS m/z (M+H): 274.0	

4–metoxipiperidina	 **INT–73**		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29–3.26 (m, 1H), 2.73–2.71 (m, 2H), 2.34–2.26 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.66–1.60 (m, 1H).
1–etilpiperazina	 **INT–74**		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.67–2.53 (m, 10H), 1.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).
3–azabiciclo[3.1.0]hexano	 **INT–75**	MS m/z (M+H): 244.0	
3–azabiciclo[3.1.1]heptano	 **INT–76**	MS m/z (M+H): 258.0	^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$–d_1): δ 8.61 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.35–2.34 (m, 2H), 2.04–2.02 (m, 2H), 1.55–1.53 (m, 2H).

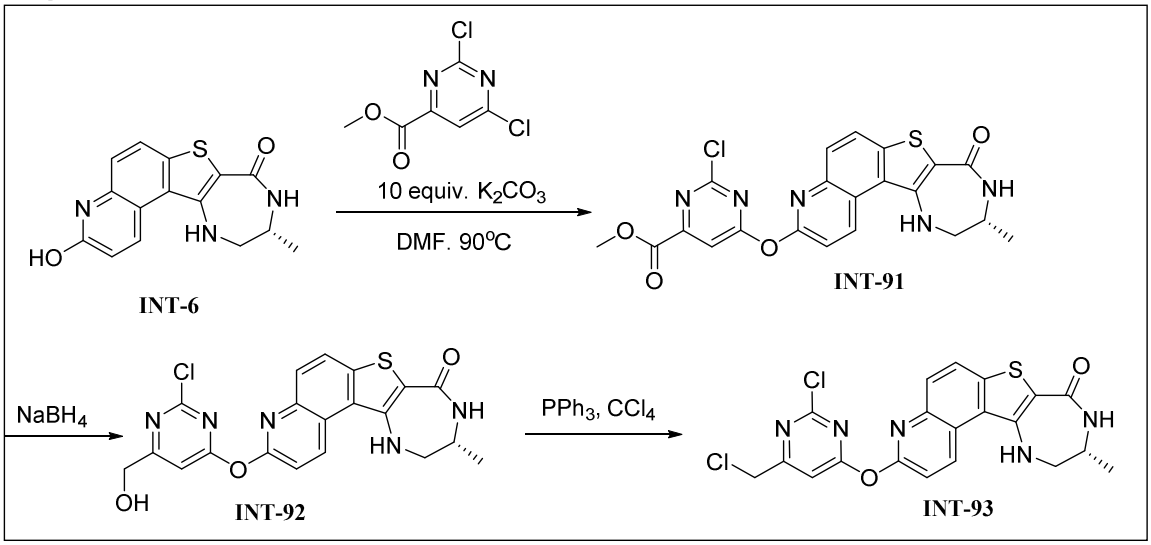
diisobutilamina	 **INT–77**	MS m/z (M+H): 289.6	
rac–2–(metoximetil)pirrolidina	 **INT–78**	MS m/z (M+H): 276.2	
2–metoxi–N–metiletan–1–amina	 **INT–79**		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).
3,3–dimetilpiperidina	 **INT–80**	MS m/z (M+H): 273.9	

(R)–2–metilpirrolidina	 **INT–81**	MS m/z (M+H): 246.1	
(S)–2–metilpirrolidina	 **INT–82**	MS m/z (M+H): 246.1	
3–oxa–8–azabiciclo[3.2.1]octano	 **INT–83**	MS m/z (M+H): 274.1	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 3.77–3.74 (m, 2H), 3.57–3.51 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.05–2.01 (m, 4H).
terc–butil (2S,6R)–2,6–dimethilpiperazina–1–carboxilato	 **INT–84**	MS m/z (M+H): 375.0	
(S)–3–metoxipiperidina	 **INT–85**	MS m/z (M+H): 275.9	

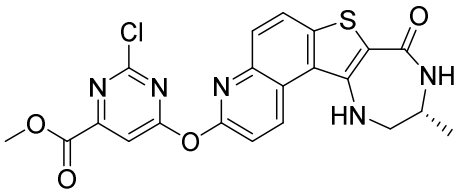
(R)–3–metoxipiperidina	 **INT–86**	MS m/z (M+H): 275.9	
2–etoxi–N–metiletan–1–amina	 **INT–87**	MS m/z (M+H): 263.6	
2–metilpropan–2–amina	 **INT–88**	MS m/z (M+H): 234.1	
diisopropilamina	 **INT–89**	MS m/z (M+H) 262.1	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (s, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 2.53 (m, 2H), 0.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 12H)
N,2–dimetilpropan–2–amina	 **INT–90**	MS m/z (M+H) 248.1	

piperidin–4–ol	 **INT–97**		
4–etoxipiperidina HCl	 **INT–98**		

Esquema 10



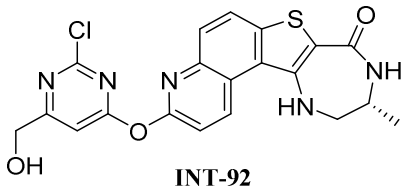
5



INT-91

Síntesis de (R)–metilo 2–cloro–6–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)oxi)pirimidin–4–carboxilato (INT–91)

[00280] Se agregó **INT–6** (0,3 g, 1,002 mmol) a 15 mL de DMF seco y sonicado. A la solución obtenida, se agregó K_2CO_3 (1,385 g, 10,02 mmol) y la reacción fue calentada hasta 90 °C durante 10 min. La reacción fue posteriormente enfriada y se agregó metilo 2,6–dicloropirimidin–4–carboxilato (0,270 g, 1,303 mmol). La reacción fue enjuagada con argón y calentada nuevamente a 90 °C durante 3h. Una vez considerada completa la reacción, fue enfriada, filtrada y vertida en agua. El precipitado amarillo generado fue aislado mediante filtración, triturado con EtOAc y deshidratado en vacío de un día para otro. El polvo obtenido, **INT–91** (0,373 g, 0,794 mmol, 79% rendimiento) fue usado sin purificación adicional para transformaciones subsiguientes. MS m/z (M+H): 470,0.

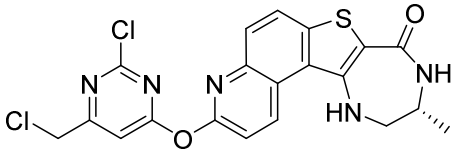


INT-92

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–6–(hidroximetil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–92)

[00281] Se disolvió **INT–91** (0,373 g, 0,794 mmol) en DCM (6 mL) con MeOH (1,2 mL) y enfriado hasta 0 °C. Se agregó borhidruro de sodio (0,120 g, 3,18 mmol) en dos porciones en el transcurso de 30 min. Se realizó la agitación de la reacción durante dos horas tiempo después del cual fue diluido con 5 mL de metanol y se concentró en gel de sílice. Posteriormente se purificó mediante cromatografía instantánea usando un gradiente de 0–10% MeOH en DCM para producir **INT–92** (0,141 g, 0,319 mmol, 40,2 % rendimiento) en forma de sólido

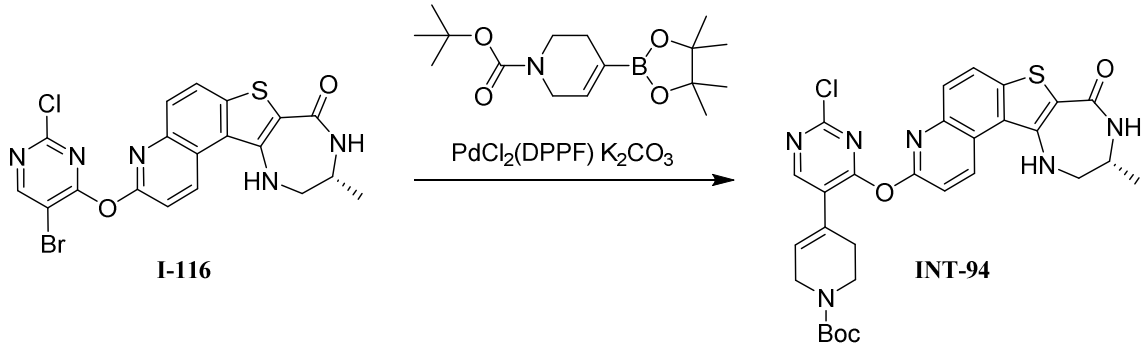
amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J* = *9,2* Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (br, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 442,1.



INT-93

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–6–(clorometil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (INT–93)

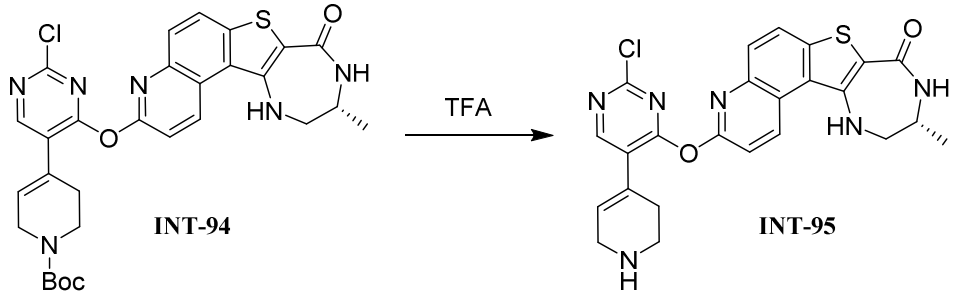
[00282] En un vial de 20 mL, se agitó CCl_4 (0,277 ml, 2,87 mmol) y trifenilfosfina (753 mg, 2,87 mmol) a temperatura ambiente en 5 mL DCM durante 15 min. La solución mencionada anteriormente fue posteriormente transferida a un vial que contenía **INT–92** (141 mg, 0,319 mmol). Se agregó 2 mL de DMF seca para apoyar la solubilización de la materia prima y la reacción fue calentada hasta 50 °C de un día para otro. La mañana siguiente se determinó que la reacción estaba completa; se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea usando un gradiente de 0–10% MeOH en DCM para producir **INT–93** (137 mg, 0,298 mmol, 93% rendimiento). MS m/z (M+H): 460,0; 462,0.



I-116 **INT-94**

Síntesis de (R)–ter–butil 4–(2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)oxi)pirimidin–5–il)–5,6–dihidropiridina–1(2H)–carboxilato (INT–94)

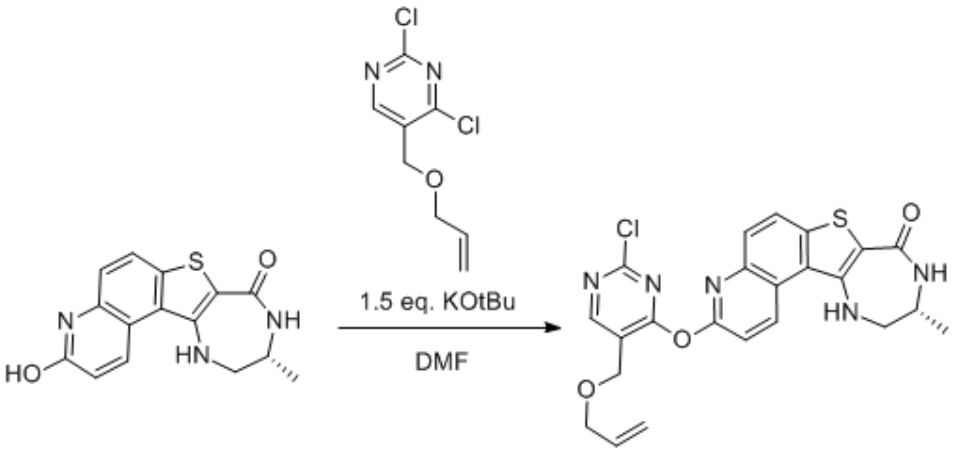
[00283] Se desgasificó **I–116** (240 mg, 0,489 mmol), ter–butil 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–5,6–dihidropiridin–1(2H)–carboxilato (227 mg, 0,734 mmol), carbonato de potasio (203 mg, 1,467 mmol), y $PdCl_2$(dppf) (35,8 mg, 0,049 mmol) en DMF (8,0 mL) mediante evacuación/sonicación (3x), rellenando cada vez con N_2. La mezcla de reacción fue calentada a 85 °C con agitación. Después de 3h, la mezcla fue diluida con agua y extraída con DCM (5x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación con HPLC (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) produjo **INT–94** (54 mg, 0,091 mmol, 19 % rendimiento) en forma de sólido amarillo.



Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (INT–95)

[00284] Se disolvió **INT–94** (54 mg, 0,091 mmol) en TFA (1,0 mL) para producir una solución roja. Después de 3 min, UPLC muestra una reacción completa. Se retiró el TFA mediante evaporación giratoria y el residuo rojo oscuro obtenido fue tratado con hidróxido de amonio (~2 mL, cuidadosamente, en forma de gotas). El color cambió de rojo oscuro a amarillo y se formó un precipitado. La mezcla fue sonicada para formar una suspensión la cual fue concentrada mediante

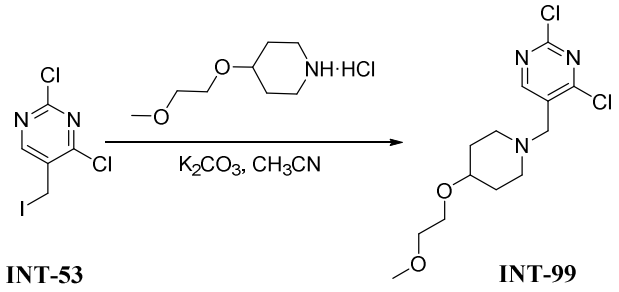
evaporación giratoria para producir un residuo sólido amarillo que fue usado directamente sin purificación adicional.



INT–6 **INT–96**

Síntesis de (R)–3–((5–((allyloxi)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (INT–96)

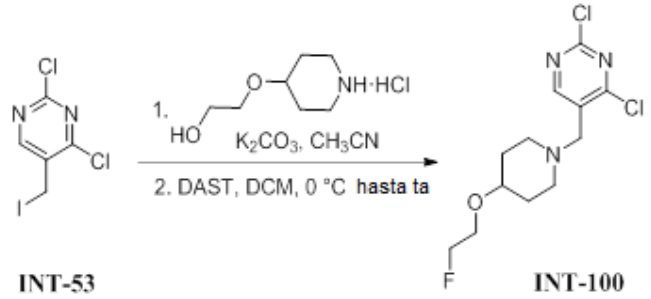
[00285] A una solución de **INT–6** (50 mg, 0,2 mmol) en dimetilformamida (1,0 mL), se agregó ter–butóxido de potasio (37,2 mg, 0,3 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min seguido de la adición de **INT–59** (72,7 mg, 0,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue extinguida con agua (5,0 ml) y extraída con 10% metanol/diclorometano (2 x 10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL) seguida de solución de salmuera saturada (10 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido (50 mg) fue purificado mediante TLC preparatoria para producir **INT–96** (5 mg, 6%) en forma de sólido amarillo pálido. MS m/z (M+H): 482,1.



INT-53 **INT-99**

Síntesis de 2,4–dicloro–5–((4–(2–metoxietoxi)piperidin–1–il)metil)pirimidina (INT–99)

[00286] A una suspensión agitada de K_2CO_3 (539,0 mg, 3,9 mmol) y **INT–53** (750 mg, 2,6 mmol) en CH_3CN (25,0 mL) se agregó clorhidrato de 4–(2–metoxietoxi)piperidina (250,0 mg, 1,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de una compresa de Celita® y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir **INT–99** (152,0 mg, 36,5%) en forma de líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 3,62–3,53 (m, 6H), 3,45–3,37 (m, 4H), 2,85–2,72 (m, 2H), 2,35–2,22 (m, 2H), 2,00–1,82 (m, 2H), 1,72–1,55 (m, 2H). MS m/z (M+H): 320,1.



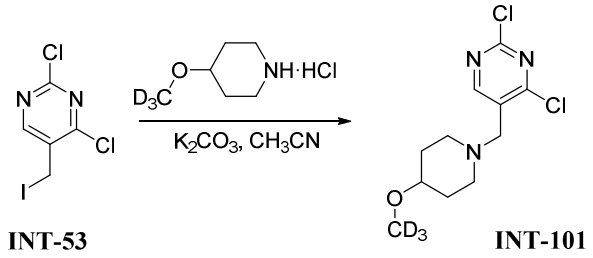
INT-53 **INT-100**

Síntesis de 2,4–dicloro–5–((4–(2–fluoroetoxi)piperidin–1–il)metilo) (INT–100)

[00287] A una suspensión agitada de K_2CO_3 (602,0 mg, 4,4 mmol) y **INT–53** (1,6 g, 5,5 mmol) en CH_3CN (25,0 mL) se agregó 2–(piperidin–4–iloxi)etanol hidrocloruro (604,0 mg, 2,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción

fue filtrada a través de una compresa de Celita® y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir 2–((1–((2,4–dicloropirimidin–5–il)metilo)piperidin–4–il)oxi)etan–1–ol (304,0 mg, 45%) en forma de líquido incoloro. MS m/z (M+H): 302,1.

[00288] A una solución agitada de 2–((1–((2,4–dicloropirimidin–5–il)metilo)piperidin–4–il)oxi)etan–1–ol (304,0 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (8,0 mL) se agregó DAST (322,0 mg, 2,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir **INT–100** (70,0 mg, 23%) en forma de líquido incoloro. MS m/z (M+H): 308,2.

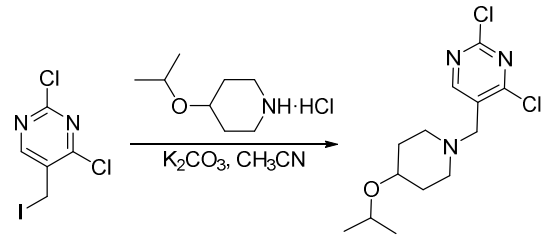


INT-53 **INT-101**

Síntesis de 2,4–dicloro–5–((4–(metoxi–d3)piperidin–1–il)metil)pirimidina (INT–101)

[00289] A una suspensión agitada de K_2CO_3 (539,0 mg, 3,9 mmol) y **INT–53** (750 mg, 2,6 mmol) en CH_3CN (25,0 mL) se agregó clorhidrato de 4–(metoxi–d3)piperidina (250,0 mg, 1,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de una compresa de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir **INT–101** (167,0 mg, 46%) en forma de líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,31–3,20

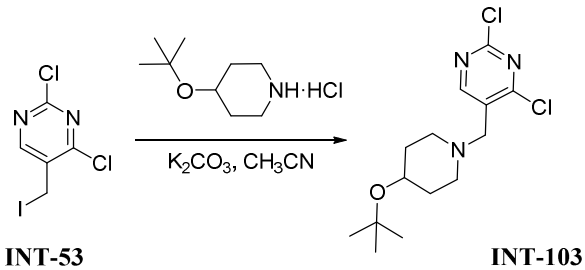
(m, 1H), 2,78–2,65 (m, 2H), 2,38–2,22 (m, 2H), 1,95–1,82 (m, 2H), 1,70–1,54 (m, 2H). MS m/z (M+H): 279,1.



INT-53 **INT-102**

Síntesis de 2,4–dicloro–5–((4–isopropoxipiperidin–1–il)metil)pirimidina (INT–102)

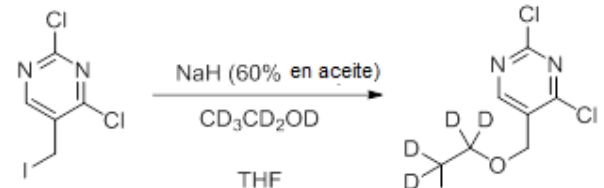
[00290] A una suspensión agitada de K_2CO_3 (1,45 g, 10,5 mmol) y **INT–53** (2,0 g, 6,9 mmol) en CH_3CN (50 mL) se agregó clorhidrato de 4–isopropoxipiperidina (623 mg, 3,5 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de una compresa de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir **INT–102** (547 mg, 51,5%) en forma de líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 3,72–3,66 (m, 1H), 3,61–3,54 (m, 2H), 3,47–3,38 (m, 1H), 2,81–2,69 (m, 2H), 2,35–2,22 (m, 2H), 1,93–1,79 (m, 2H), 1,68–1,54 (m, 2H), 1,14 (d, *J = 4,0 Hz*, 6H). MS m/z (M+H): 304,2.



INT-53 **INT-103**

Síntesis de 5–((4–(ter–butoxi)piperidin–1–il)metilo)–2,4–dicloropirimidina (INT–103)

[00291] A una suspensión agitada de K_2CO_3 (478,0 mg, 3,5 mmol) y **INT–53** (500,0 mg, 1,7 mmol) en CH_3CN (15,0 mL) se agregó clorhidrato de 4–*ter*–*but*oxipiperidina (200,0 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de una compresa de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para producir **INT–103** (168 mg, 53%) en forma de líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,53–3,47 (m, 1H), 2,80–2,76 (m, 2H), 2,35–2,20 (m, 2H), 1,83–1,69 (m, 2H), 1,66–1,54 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). MS m/z (M+H): 318,0.



INT-53 INT-104

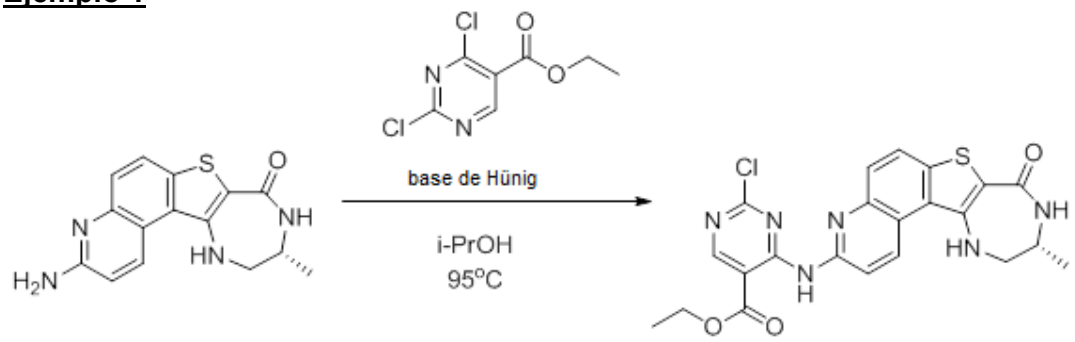
Síntesis de 2,4–dicloro–5–((etoxi–d_5)metil)pirimidina (INT–104)

[00292] Se preparó etan–1–olato–d_5 (0,969 mmol) de sodio en 3,0 mL THF según se indica a continuación. A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 44,3 mg, 1,108 mmol) en THF (3,0 mL) a 0 °C se agregó etan–1,1,2,2,2–d_5–1–ol–*d* (0,057 mL, 0,969 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 40 min.

[00293] Se preparó una primera porción de etan–1–olato–d_5 sodio en THF (3,0 mL; 0,969 mmol) de acuerdo con el procedimiento anterior y se enfrió hasta 0 °C. A la solución de sodio etan–1–olato–d_5 en THF enfriada se agregó una solución

de **INT–53** (400 mg, 1,385 mmol) en THF (3,0 mL). Después de 2 h, se preparó una segunda porción de sodio etan–1–olato–d_5 en THF (3,0mL; 0,969 mmol) de acuerdo con el procedimiento anterior, enfriada hasta 0 °C y agregada a la mezcla de reacción. Después de 14 h, la mezcla de reacción fue diluida con solución de cloruro de amonio saturada (5,0 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL) y lavada con solución de salmuera (5 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con gradiente 5% a 20% EtOAc–Heptano para producir **INT–104** (99 mg, 34% rendimiento) en forma de líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,76 (s, 1H), 4,53 (s, 2H). MS m/z (M+H): 212,1.

Ejemplo 1



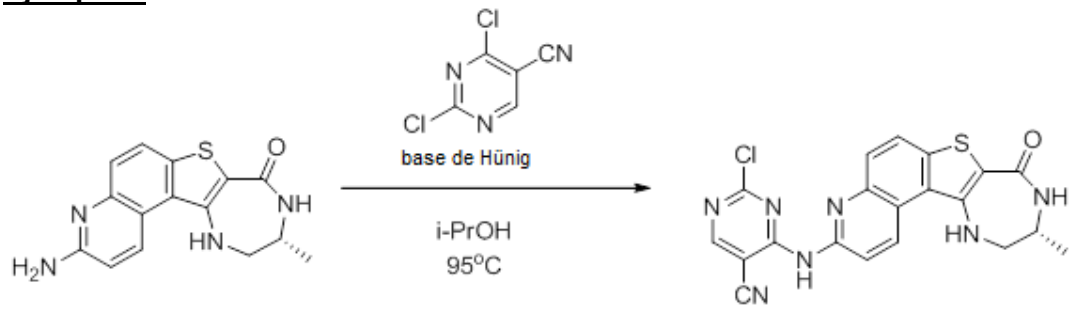
INT–3 **I–18**

Síntesis de (R)–etil 2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxilato (I–18)

[00294] En un vial de 20 mL, se agregó (R)–3–amino–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–3)** (0,095 g, 0,318 mmol), etilo 2,4–dicloropirimidin–5–carboxilato (0,084 g, 0,382 mmol) y Base de Hünig (0,111 ml, 0,637 mmol) a 5 mL de *i*–PrOH. El vial fue cerrado

herméticamente y la suspensión se calentó hasta 95°C durante 24 horas. Una vez determinado que la reacción estaba completa, dicha reacción fue enfriada y se formó un precipitado. Se agregó 5 mL de éter etílico, el vial fue sonicado brevemente y el producto fue aislado mediante filtración para producir el compuesto **I–18** (0,112 g, 0,232 mmol, 72,8 % rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J = 6,7 Hz*, 3H), 1,35 (t, *J = 7 Hz*, 3H), 3,42–3,46 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,39 (q, *J = 7 Hz*, 2H), 7,08 (br s, 1H), 7,81 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,06 (d, *J = 4 Hz*, 1H), 8,10 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,54 (d, *J = 9,2 Hz*, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,27 (d, *J = 9,3 Hz*, 1H), 10,99 (s, 1H). MS m/z (M+H): 483,29.

Ejemplo 2

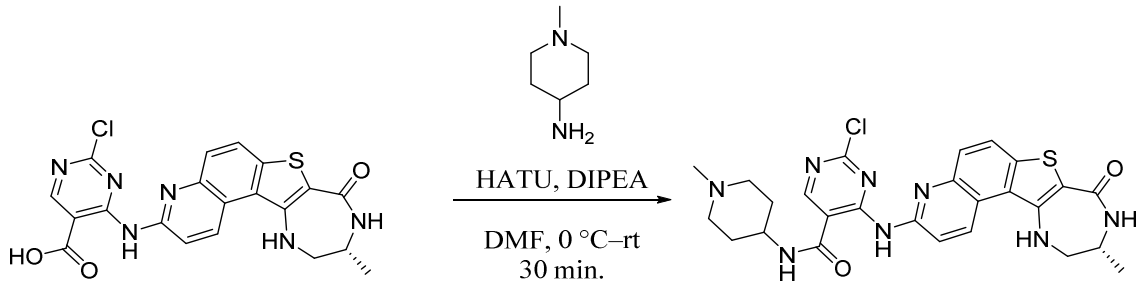


INT–3 **I–16**

Síntesis de (R)–2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carbonitrilo (I–16)

[00295] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–18** sustituyendo 2,4–dicloropirimidin–5–carbonitrilo en lugar de etilo 2,4–dicloropirimidin–5–carboxilato para producir el compuesto **I–16** (13 mg, 11% rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,17 (d, *J = 6,5 Hz*, 3H), 3,40–3,44 (m, 2H), 3,56–3,60 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,84 (d, *J = 8,8 Hz*, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (d, *J = 8,6 Hz*, 1H), 8,81 (br s, 1H), 9,20 (d, *J = 9,4 Hz*, 1H), 11,14 (s, 1H). MS m/z (M+H): 436,27.

Ejemplo 3

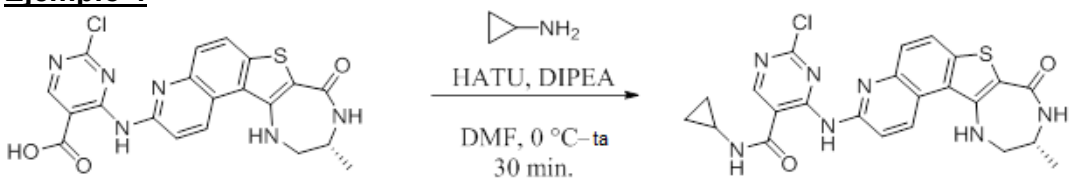


INT–41 **I–19**

Síntesis de (*R*)–2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino–[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)pirimidin–5–carboxamida (I–19)

[00296] En un frasco vial 4, se agregó DMF (0,5 mL) a la mezcla de ácido (*R*)–2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxílico **(INT–41)** (10 mg, 0,022 mmol) y HATU (9,19 mg, 0,024 mmol). La mezcla obtenida fue enfriada hasta 0 °C usando un baño de enfriamiento glacial de metanol. Posteriormente, se agregó lentamente 1–metilpiperidin–4–amina (2,51 mg, 0,022 mmol) mezclada previamente y DIPEA (0,012 mL, 0,066 mmol) en 0,5 ml de DMF (0,5 mL) a la mezcla anterior y se agitó la reacción mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción, la mezcla cruda fue purificada en HPLC preparatoria usando acetonitrilo/H_2O (01%TFA) para producir el compuesto **I–19** (4 mg, 7,26 µmol, 33,0 % rendimiento) en forma de sólido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d6): δ9,20–9,04 (m, 3H), 8,38–8,09 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,13 (br s, 1H), 3,52–3,36 (m, 4H), 3,05–3,01 (m, 2H), 2,73 (m, 3H), 2,17–1,71 (m, 4H), 1,17 (d, 3H). MS m/z: 514,9 ($M–36^+$).

Ejemplo 4

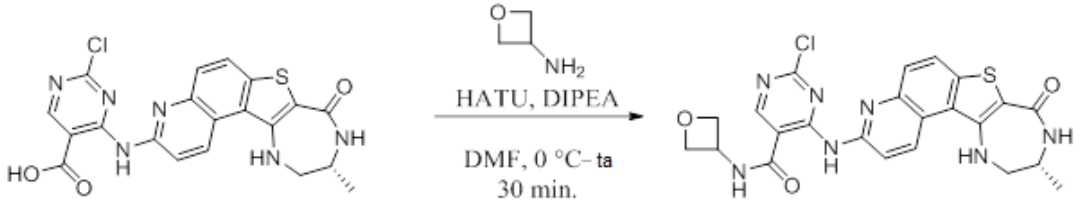


INT–41 **I–21**

Síntesis de (*R*)–2–cloro–*N*–ciclopropil–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida (I–21)

[00297] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–19** usando ciclopropilamina en lugar de 1–metilpiperidin–4–amina para producir el compuesto **I–21** en forma de sólido. MS m/z: 457,9 (M–36).

Ejemplo 5

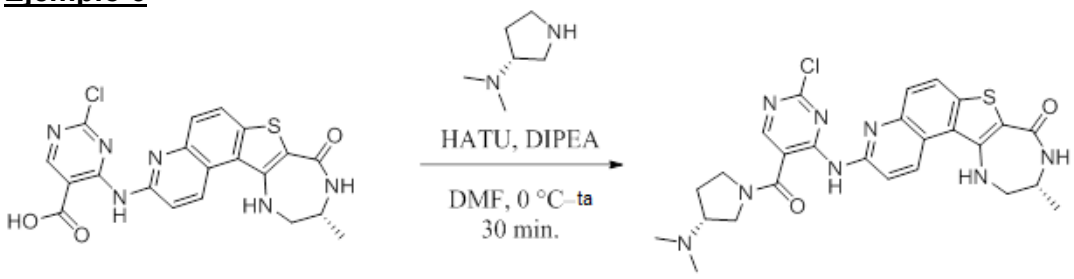


INT–41 **I–20**

Síntesis de (*R*)–2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)–N–(oxetan–3–il)pirimidin–5–carboxamida (I–20)

[00298] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–19** usando oxetan–3–amina en lugar de 1–metilpiperidin–4–amina para producir el compuesto **I–20**, aislado en forma de sólido. MS m/z: 473,9 (M–36).

Ejemplo 6

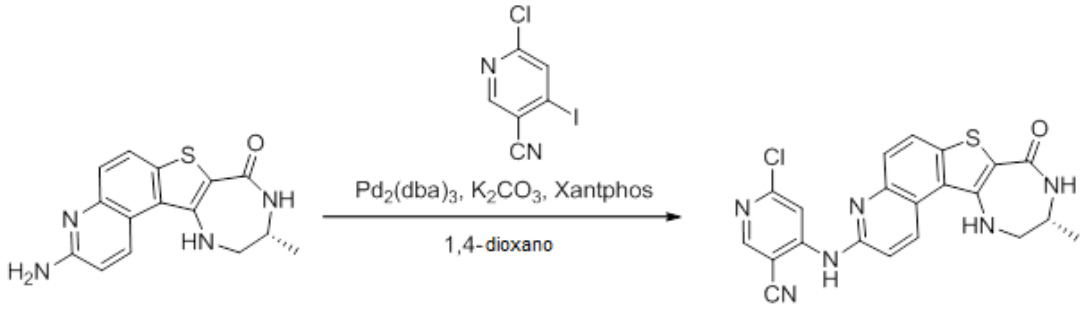


INT–41 **I–24**

Síntesis de (*R*)–3–((2–cloro–5–((*R*)–3–(dimetilamino)pirrolidina–1–carbonil)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona (I–24)

[00299] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–19** usando (R)–N,N–dimetilpirrolidin–3–amina en lugar de 1–metilpiperidin–4–amina para producir el compuesto **I–24**, aislado en forma de sólido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d6): δ9,90 (br s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,20 (m 1H), 8,19 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (br t, 1H), 4,07–3,30 (m, 5H, yuxtapuesto parcialmente por agua), 2,87 (br s, 6H), 2,49–2,15 (m, 2H, parcialmente fusionado con pico de solventes), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 7



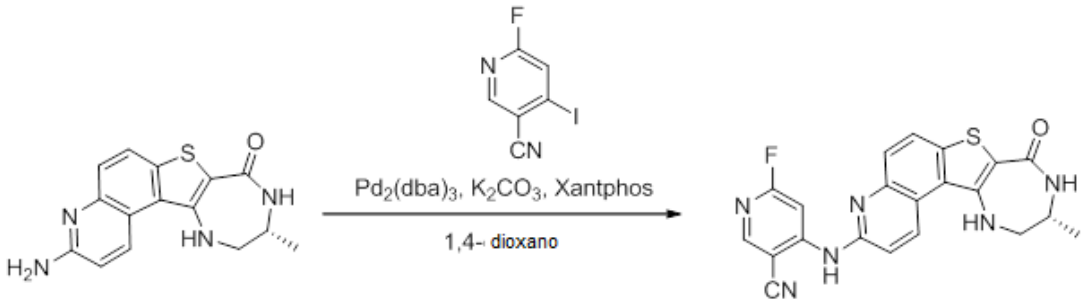
INT–3 **I–25**

Síntesis de (R)–6–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)nicotinonitrilo (I–25)

[00300] A una solución de (R)–3–amino–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–

[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (**INT–3**) (60 mg, 0,2 mmol) en 1,4–dioxano (3,0 mL), se agregó 6–cloro–4–yodonicotinonitrilo (63,8 mg, 0,2 mmol) y carbonato de potasio (55,6 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos seguido de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (9,1 mg, 0,01 mmol) y Xantphos (19,2 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 100 °C durante 8 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido fue diluido con agua (7,0 mL), lo cual condujo a la formación de un precipitado sólido. Se filtraron los sólidos y se deshidrataron al aire, posteriormente se cristalizó dimetilsulfóxido/agua para producir el compuesto **I–25** (40 mg, 43%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J= 6,6 Hz,* 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,59 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,64 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 7,79 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 8,03–8,08 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,13 (d, *J= 9,3 Hz,* 1H), 10,1 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 435,2.

Ejemplo 8



INT–3 **I–27**

Síntesis de (R)–6–fluoro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)nicotinonitrilo (I–27)

[00301] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–25**, sustituyendo 6–fluoro–4–yodonicotinonitrilo por 6–cloro–4–yodonicotinonitrilo para producir el compuesto **I–27** (40 mg, 28%), aislado en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J= 6,7 Hz,* 3H),

3,45 (br s, 2H), 3,55 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,67 (d, *J= 9,1 Hz,* 1H), 7,86 (d, *J= 8,7 Hz,* 1H), 8,03–8,07 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,14 (d, *J= 9,0 Hz,* 1H), 10,1 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 419,3.

Ejemplo 9

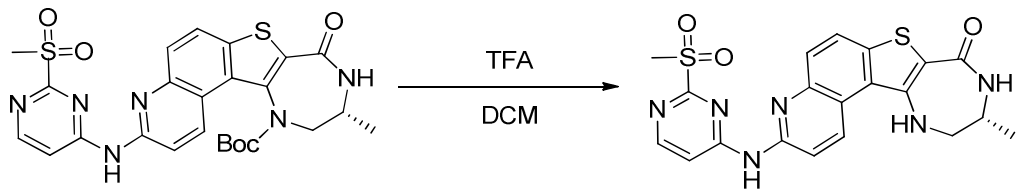


I–27 **I–29**

Síntesis de (R)–6–fluoro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)nicotinamida (I–29)

[00302] Se trató **(**R)–6–Fluoro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)nicotinonitrilo (**I–27**) (30 mg, 0,1 mmol) con H_2SO_4 conc. (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 60 °C durante 1 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción fue extinguida con agua fría (1,0 mL), después de lo cual se formaron sólidos. Los sólidos obtenidos se filtraron y se deshidrataron al aire para obtener el producto crudo. Dicho producto crudo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (1,0 mL) y se calentó hasta 80 °C, posteriormente se filtró para retirar partículas sin disolver. Se agregó agua al filtrado (1,0 mL). Los sólidos formados fueron filtrados y deshidratados al aire para producir el compuesto **I–29** (6,0 mg, 17%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J= 6,7 Hz,* 3H), 3,44 (br s, 2H), 3,58–3,59 (m, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,28 (d, *J= 6,7 Hz,* 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,88 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,02 (br s, 1H), 8,06 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,11 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 12,08 (s, 1H). MS m/z (M+H): 437,2.

Ejemplo 10

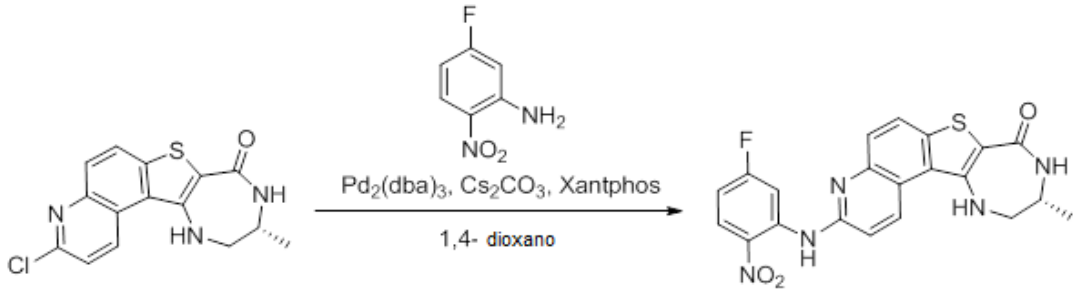


INT–42 **I–14**

Síntesis de (R)–10–metil–3–((2–(metilsulfonil)pirimidin–4–il)amino)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–14)

[00303] A una solución de (R)–*ter*–*but*il 10–metil–3–((2–(metilsulfonil)pirimidin–4–il)amino)–8–oxo–10,11–dihidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–12(9H)–carboxilato (**INT–42**) (15,0 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (2,0 mL), se agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL) a 0 °C. Se permitió la agitación de la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se realizó la azeotropía con cloroformo (2 x 10 mL). El residuo obtenido fue diluido con solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron deshidratadas con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado mediante TLC preparatoria para producir el compuesto **I–14** (6,0 mg, 49%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J= 6,7 Hz,* 3H), 3,39 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,59 (br s, 1H), 7,02 (br s, 1H), 7,88 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,03 (d, *J= 4,1 Hz,* 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,09 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 8,70 (d, *J=5,9 Hz,* 1H), 9,15 (d, *J= 9,3 Hz,* 1H), 11,19 (br s, 1H). MS: m/z 455,3 (M+H).

Ejemplo 11

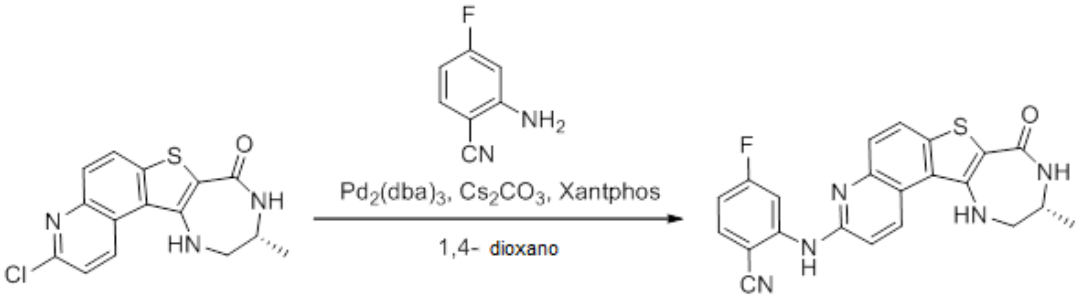


S1–12 **I–1**

Síntesis de (R)–3–((5–fluoro–2–nitrofenilo)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–1)

[00304] Se trató (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(S1–12)** (120 mg, 0,4 mmol) en 1,4–dioxano (5 mL) con 5–fluoro–2–nitroanilina (70 mg, 0,4 mmol). La solución obtenida fue desgasificada brevemente mediante la aplicación de vacío y posteriormente se enjuagó con nitrógeno. Se agregó carbonato de cesio (246 mg, 0,7 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0,01 mmol) y Xantphos (43 mg, 0,07 mmol) y la mezcla fue desgasificada adicionalmente según se describe anteriormente. La mezcla de reacción se agitó con radiación de microondas a 130 °C durante 1 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite, lavada con acetato de etilo y concentrada a presión reducida. El residuo obtenido fue triturado con éter dietílico y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria para producir el compuesto **I–1** (16 mg, 10%) en forma de sólido marrón pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J = 6,7 Hz*, 3H), 3,44 (br s, 2H), 3,58 (br s, 1H), 7,00–7,04 (m, 2H), 7,47 (d, *J = 9,1 Hz*, 1H), 7,73 (d, *J = 8,9 Hz*, 1H), 8,01–8,03 (m, 2H), 8,24 (dd, *J = 6,1, 9,2 Hz*, 1H), 8,73 (dd, *J = 2,6, 12,1 Hz*, 1H), 9,07 (d, *J = 9,1 Hz*, 1H), 10,26 (s, 1H). MS: m/z (M+H): 438,22 (M+H).

Ejemplo 12

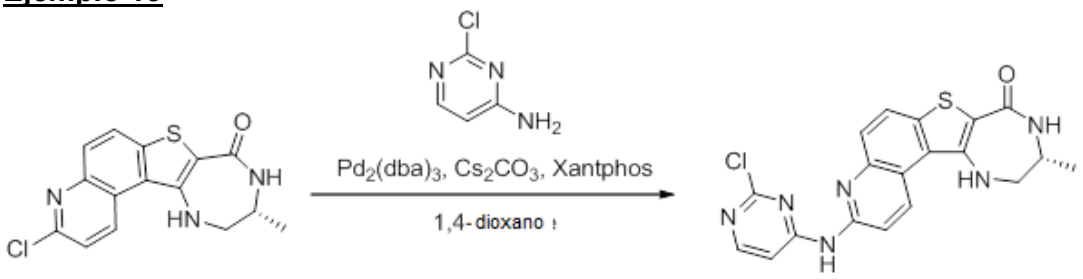


S1–12 **I–2**

Síntesis de (R)–4–fluoro–2–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)benzonitrilo (I–2)

[00305] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo 2–amino–4–fluorobenzonitrilo por 5–fluoro–2–nitroanilina para producir el compuesto **I–2**, obtenido en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ: 1,18 (d, *J = 6,7 Hz*, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,57–3,59 (m, 1H), 6,97 (t, *J = 5 Hz*, 1H), 7,03 (dt, *J = 2,5, 8,4 Hz*, 1H), 7,45 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 7,70 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 7,86 (dd, *J = 6,4, 8,7 Hz*, 1H), 7,98 (d, *J = 8,8 Hz*, 1H), 8,02 (d, *J = 4,3 Hz*, 1H), 8,35 (dd, *J = 2,5, 12 Hz*, 1H), 9,03 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 9,61 (s, 1H). MS: m/z 418,1(M+H).

Ejemplo 13

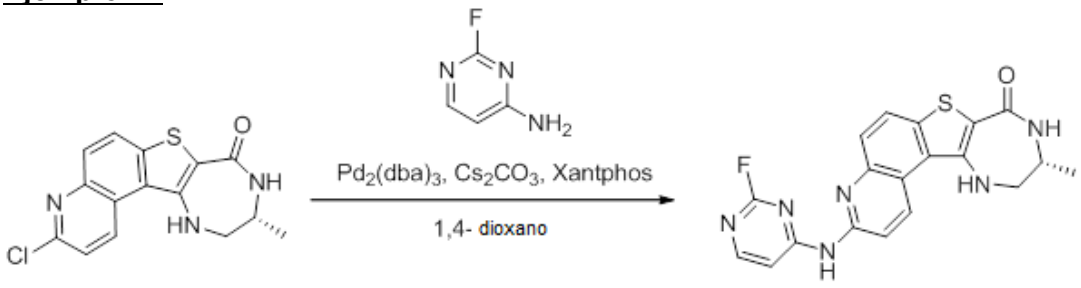


S1–12 **I–5**

Síntesis de (R)–3–((2–cloropirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–5)

[00306] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo 2–cloropirimidin–4–amina por 5–fluoro–2–nitroanilina para producir el compuesto **I–5**, obtenido en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,17 (d, J = *6,7 Hz*, 3H), 3,44 (br s, 2H), 3,58–3,59 (m, 1H), 7,07 (d, J = *5 Hz*, 1H), 7,76 (d, J = *8,6 Hz*, 1H), 7,85 (d, J = *9 Hz*, 1H), 8,03–8,08 (m, 2H), 8,33 (br s, 1H), 8,45 (d, J = *6 Hz*, 1H), 9,15 (d, J = *9,2 Hz*, 1H), 10,99 (s, 1H). MS: m/z 411,1(M+H).

Ejemplo 14

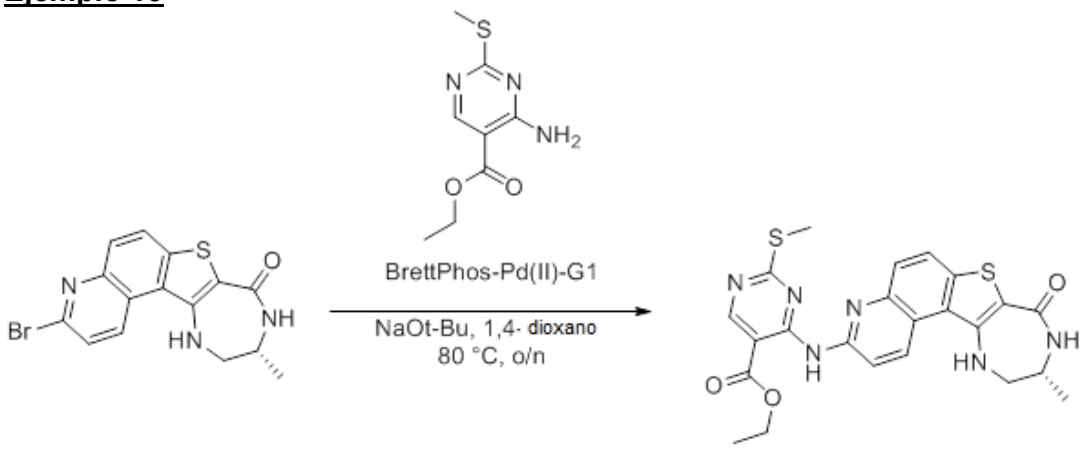


S1–12 **I–8**

Síntesis de (R)–3–((2–fluoropirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–8)

[00307] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo 2–fluoropirimidin–4–amina por 5–fluoro–2–nitroanilina. El calentamiento se hizo de manera convencional a 90 °C durante 16 h (en lugar de utilizar radiación por microondas) para producir el compuesto **I–8** (8 mg, 11% rendimiento), obtenido en forma de sólido color hueso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ: 1,17 (d, J = *6,7 Hz*, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 7,80 (d, J = *8,8 Hz*, 1H), 7,86 (d, J = *9,0 Hz*, 1H), 8,04 (d, J = *4,2 Hz*, 1H), 8,07 (d, J = *8,8 Hz*, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,46 (d, J = *4,7 Hz*, 1H), 9,15 (d, J = *9,2 Hz*, 1H), 10,98 (s, 1H). MS: m/z 395,32 (M+H).

Ejemplo 15

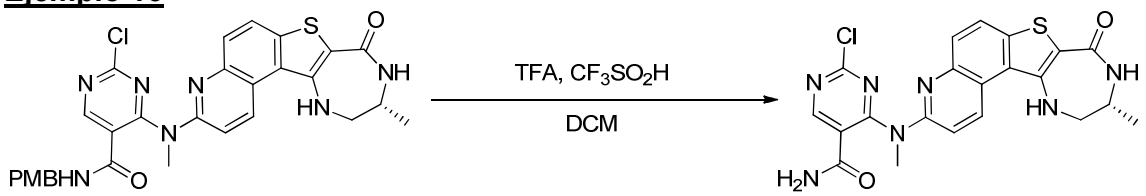


INT–5 **INT–8** **I–12**

Síntesis de (*R*)–etilo 4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)–2–(metiltio)pirimidin–5–carboxilato (I–12)

[00308] En un vial de 15 mL, se agregó 1,4–dioxano a (*R*)–3–bromo–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona **(INT–5)** (10 mg, 0,028 mmol) y etilo 4–amino–2–(metiltio)pirimidin–5–carboxilato **(INT–8)** (8,83 mg, 0,041 mmol) seguido de NaO*t*–Bu (7,96 mg, 0,083 mmol), y precatalizador BrettPhos–G1 (4,00 mg, 0,552 µmol). La mezcla heterogénea obtenida fue purgada con argón durante 3 minutos y se calentó a 80 °C de un día para otro. Una vez terminada, la reacción fue purificada mediante HPLC preparatoria usando acetonitrilo/H_2O (0,1%TFA) para producir el compuesto **I–12** (6 mg, 0,012 mmol, 43,9 % rendimiento) en forma de sólido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d6): δ 11,01 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,10 (br.s, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,18 (t, 3H). MS m/z: 494,9 (M+H).

Ejemplo 16

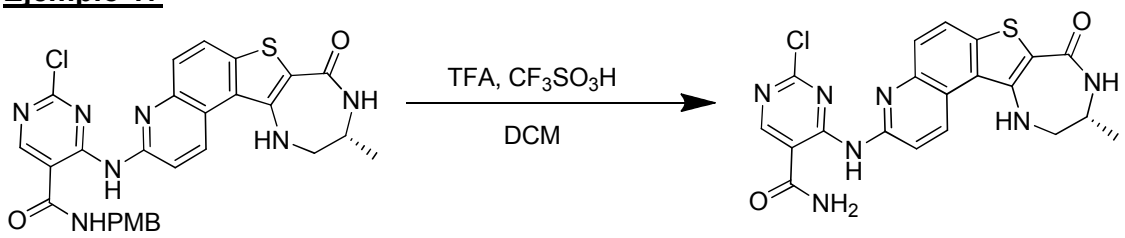


INT–44 **I–34**

Síntesis de (R)–2–cloro–4–(metilo(10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida (I–34)

[00309] A una solución agitada de **(**R)–2–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–(metilo(10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida **(INT–44)** (60 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 0,1 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (153,12 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 25 ^{o}C durante 1 h. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo fue diluido con agua y los sólidos formados se filtraron y se lavó con agua; posteriormente se deshidrató en vacío. El producto crudo fue purificado mediante TLC preparatoria eluyendo con 5% metanol en diclorometano para producir el compuesto **I–34** (6,0 mg, 12%) en forma de sólido naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,17 (d, *J = 6,7 Hz,* 3H), 3,42 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 7,09 (t, *J= 5,5 Hz,* 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,84 (d, *J = 9,9 Hz,* 1H), 8,05 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 8,15 (d, *J = 3,8 Hz,* 1H), 8,26 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 8,79 (s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 9,10 (d, *J =9,9 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 468,4.

Ejemplo 17

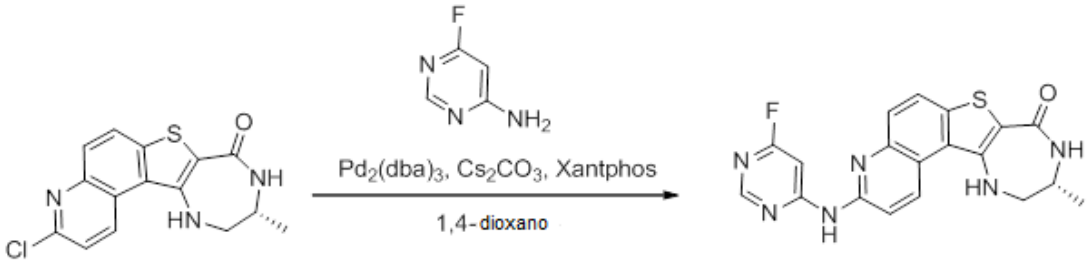


INT–43 **I–9**

Síntesis de (R)–2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida (I–9)

[00310] A una solución agitada de (R)–2–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida **(INT–43)** (20 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) y ácido trifluorometansulfónico (0,03 mL, 0,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 25 ^{o}C durante 1 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción fue diluida con agua y los sólidos formados fueron filtrados, lavados con diclorometano y deshidratados. El polvo obtenido fue purificado mediante TLC preparatoria eluyendo con 5% MeOH en diclorometano para producir el compuesto **I–9** (11 mg, 68%) en forma de sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J = 6,7 Hz*, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 7,82 (d, *J = 8,9 Hz*, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,07–8,09 (m, 2H), 8,51 (br s, 1H), 8,61 (d, *J = 9,4 Hz*, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,26 (d, *J = 9,5 Hz*, 1H), 12,11 (br s, 1H). MS: m/z 454,3(M+H).

Ejemplo 18

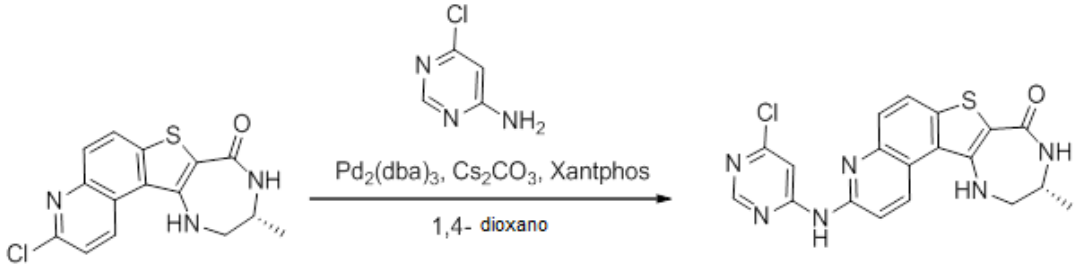


S1–12 **I–11**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–11)

[00311] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo 6–fluoropirimidin–4–amina por 5–fluoro–2–nitroanilina. El calentamiento fue realizado de manera convencional a 100 ºC durante 16 h (en lugar de utilizar radiación por microondas) para producir el compuesto **I–11** en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ: 1,17 (d, J = *6,7 Hz*, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,59–3,60 (m, 1H), 6,99 (t, J = *5 Hz*, 1H), 7,68 (d, J = *9,2 Hz*, 1H), 7,89 (d, J = *9 Hz*, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,06 (d, J = *9 Hz*, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,59 (d, J = *2 Hz*, 1H), 9,10 (d, J = *9 Hz*, 1H), 10,93 (s, 1H). MS: m/z 395,1 (M+H).

Ejemplo 19

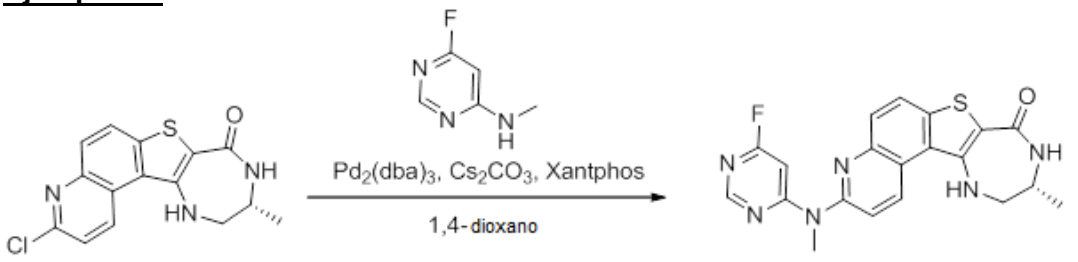


S1–12 **I–7**

Síntesis de (R)–3–((6–cloropirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–7)

[00312] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo 6–cloropirimidin–4–amina por 5–fluoro–2–nitroanilina. El calentamiento se realizó de manera convencional a 100 °C durante 16 h (en lugar de utilizar radiación por microondas) para producir el compuesto **I–7** en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,17 (d, J = *6,7 Hz*, 3H), 3,47 (br s, 2H), 3,58 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 7,76 (d, J = *9,0 Hz*, 1H), 7,84 (d, J = *9,0 Hz*, 1H), 8,04–8,08 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1), 9,11 (d, J = *9,3 Hz*, 1H), 10,88 (s, 1H). MS m/z (M+H): 411,3.

Ejemplo 20



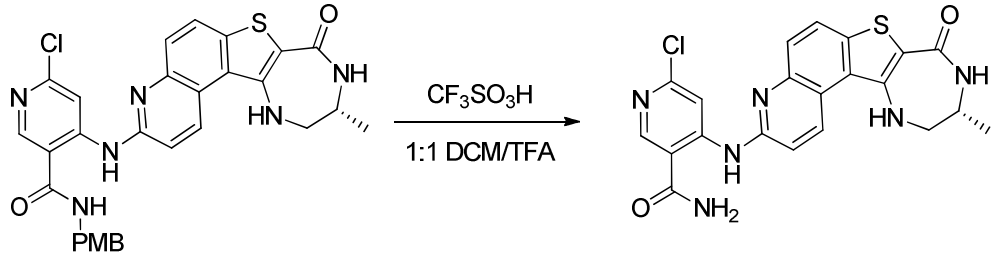
S1–12 **I–38**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)(metilo)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–38)

[00313] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo 6–fluoro–N–metilopirimidin–4–amina por 5–fluoro–2–nitroanilina. El calentamiento se realizó de manera convencional a 90 ºC durante 16 h (en lugar de utilizar radiación por microondas) para producir el compuesto **I–38** en forma de sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J = 6,7 Hz*, 3H), 3,44–3,46 (m, 2H), 3,59–3,60 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (t, *J = 5,4 Hz*, 1H), 7,80 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 7,85 (d, , *J = 8,9 Hz*, 1H), 8,05 (d, *J = 4,3 Hz*, 1H), 8,11 (d, *J = 8,9 Hz*, 1H), 8,49 (d, *J = 2,2 Hz*, 1H), 9,18 (d, *J = 9,1 Hz*, 1H). MS: m/z 409,3(M+H).

Ejemplo 21

[00314]



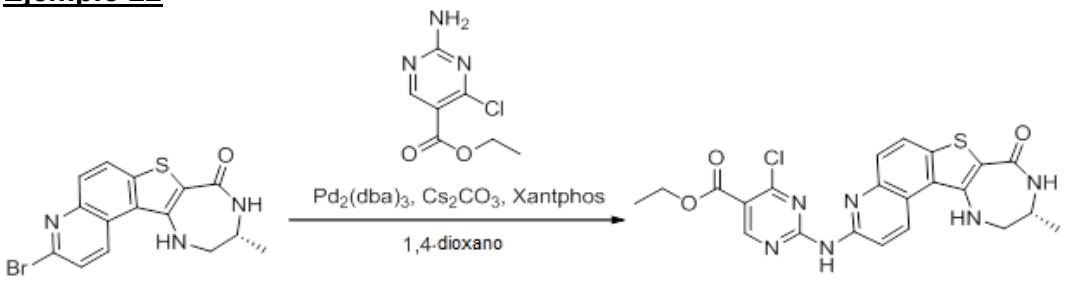
INT–51 **I–15**

Síntesis de (R)–6–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)nicotinamida (I–15)

[00315] A una solución agitada de (R)–6–cloro–N–(4–metoxibencilo)–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)nicotinamide **(INT–51)** (20 mg, 0,04 mmol) en diclorometano:ácido trifluoroacético (2 mL, relación 1:1), se agregó ácido trifluorometansulfónico (52 mg, 0,34 mmol) a 0 ^{o}C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a

presión reducida y se agregó solución de $NaHCO_3$ acuoso saturada (3 mL) a 0 °C y se agitó durante 20 min. El sólido formado fue filtrado y lavado con agua, y el compuesto crudo fue purificado mediante HPLC preparatoria para producir el compuesto **I–15** (8 mg, 61% rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–D_6): *δ*: 1,20 (d, *J = 6,7 Hz*, 3H), 3,44–3,49 (m, 2H), 3,58 (d, *J = 3,1 Hz*, 1H), 7,04 (, *J = 5,4 Hz*, 1H), 7,29 (d, *J = 9,2 Hz*, 1H), 7,83 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,08 (d, *J = 9 Hz*, 2H), 8,48 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,10 (d, *J = 9,3 Hz*, 1H), 9,27 (s, 1H), 11,97 (s, 1H). MS: m/z 453,28(M+H).

Ejemplo 22



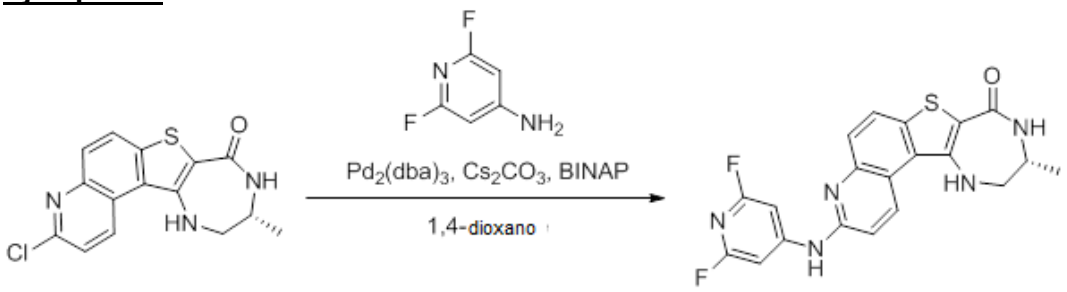
INT–5 **I–23**

Síntesis de (R)–etilo 4–cloro–2–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxilato (I–23)

[00316] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–1** sustituyendo etilo 2–amino–4–cloro–pirimidin–5–carboxilato por 5–fluoro–2–nitroanilina y (R)–3–bromo–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–5)** por (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (**S1–12**). El compuesto titular **I–23** fue obtenido en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J = 6,7 Hz,* 3H), 1,32 (t, *J =7,0 Hz,* 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,32 (q, *J = 7,0 Hz,* 2H), 4,29–4,34 (m, 2H), 7,07 (t, *J =5,0 Hz,* 1H), 7,80 (d, *J = 8,9 Hz,* 1H), 8,03 (d, *J = 4,0 Hz,* 1H), 8,06 (d, *J = 8,8*

Hz, 1H), 8,40 (d, *J = 9,3 Hz,* 1H), 8,96 (s, 1H), 9,19 (d, *J = 9,3 Hz,* 1H), 11,2 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 483,1.

Ejemplo 23

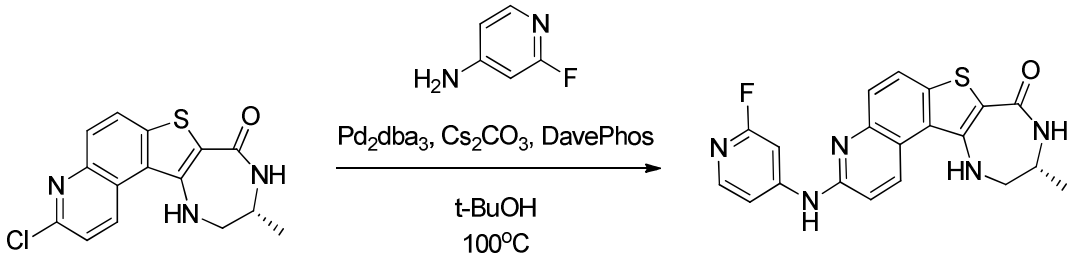


S1–12 **I–6**

Síntesis de (R)–3–((2,6–difluoropiridin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–6)

[00317] Se desgasificó una solución de (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(S1–12)** (50 mg, 0,16 mmol), 2,6–difluoropiridin–4–amina (40,9 mg, 0,3 mmol) y carbonato de cesio (154 mg, 0,5 mmol) en 1,4–dioxano (5 mL) con argón durante 10 min. Se agregó BINAP (9,8 mg, 0,02 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (14,4 mg, 0,02 mmol), se desgasificó nuevamente la solución con argón durante 5 min y posteriormente se calentó hasta 100 ^oC durante 16 h. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El compuesto crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna (100–200 malla de sílice, 10% metanol en diclorometano como eluyente) seguido de concentración de los restos relevantes y purificación adicional mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto **I–6** (7 mg, 10% rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ: 1,17 (d, *J = 6,7 Hz*, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,59 (d, *J = 4 Hz*, 1H), 6,98 (d, *J = 5,3 Hz*, 1H), 7,24 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,87 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 8,03–8,06 (m, 2H), 9,09 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 10,51 (s, 1H). MS: m/z 412,1(M+H).

Ejemplo 24

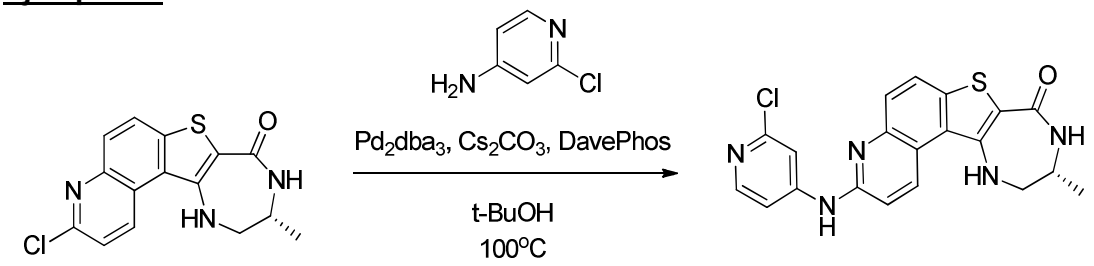


S1–12 **I–3**

Síntesis de (R)–3–((2–fluoropiridin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–3)

[00318] En un vial de microondas de 10 mL, $Pd_2(dba)_3$ (21,61 mg, 0,024 mmol), se disolvió carbonato de cesio (77 mg, 0,236 mmol), 2–diciclohexilfosfino–2'–(N,N–dimetilamino)–bifenilo (DavePhos, 18,58 mg, 0,047 mmol), 4–amino–2–fluoropiridina (8,82 mg, 0,079 mmol), y (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(S1–12)** (25 mg, 0,079 mmol) en 0,5 mL de *t*–BuOH seco. La reacción fue colocada en vacío y posteriormente rellenada con nitrógeno. Se calentó la reacción hasta 100 °C de un día para otro y la misma fue posteriormente enfriada, filtrada y concentrada hasta su deshidratación. El residuo fue disuelto de nuevo en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa con 95%–5% H_2O (que contiene 0,5% TFA v/v)/acetonitrilo para producir el compuesto **I–3** (0,004 g, 7,8 µmol, 10,0% rendimiento). MS: m/z 393,6 (M+H), 391,7 (M–H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,13 (d, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 6,94 (br s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (m, 4H), 9,02 (d, 1H), 10,21 (s, 1H).

Ejemplo 25

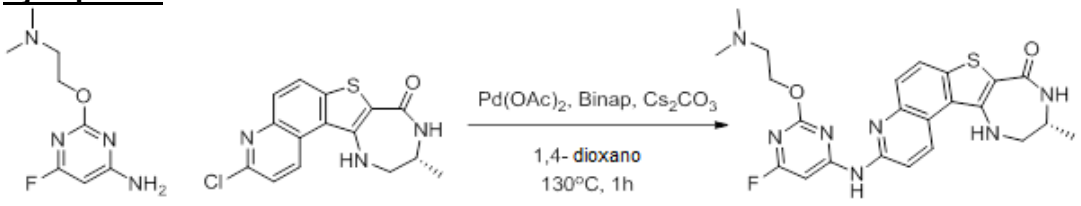


S1–12 **I–4**

Síntesis de (R)–3–((2–cloropiridin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–4)

[00319] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–3** sustituyendo 4–amino–2–cloro piridina por 4–amino–2–fluoropiridina para producir el compuesto **I–4** (0,003 g, 5,7 µmol, 7,3% rendimiento). MS: m/z 409,7 (M+H), 407,8 (M–H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,13 (d, 3H), 3,38 (br s, 2H), 3,55 (m, 1H), 6,95 (br s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H).

Ejemplo 26



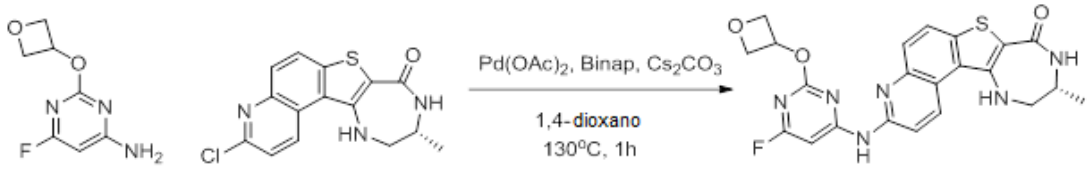
S3–3a **S1–12** **I–32**

Síntesis de (R)–3–((2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–32)

[00320] En un vial de microondas de 5 mL, se preparó una suspensión de (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(S1–12)** (0,04 g, 0,126 mmol), BINAP (7,84 mg, 0,013 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8,48 mg, 0,013 mmol), carbonato de cesio (0,082 g, 0,252 mmol) y 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina **(S3–3a)** (0,028 g, 0,138 mmol) en 3 mL de 1,4–dioxano. La reacción fue colocada en vacío, sonicada, posteriormente rellenada con nitrógeno. Se irradió la reacción en un microondas Biotage Explorer a 130 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción, se filtró y concentró hasta su deshidratación. El residuo fue disuelto nuevamente en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa con 95%–5% H_2O (que contiene 0,5%

TFA v/v)/acetonitrilo para producir el compuesto **I–32** (0,017 g, 0,035 mmol, 28,0% rendimiento). MS: m/z 466,1(M+H), 463,8(M–H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, 3H), 2,88 (s, 6H), 3,43 (m, 2H), 3,59 (m, 3H), 4,67 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 9,89 (br s, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 27

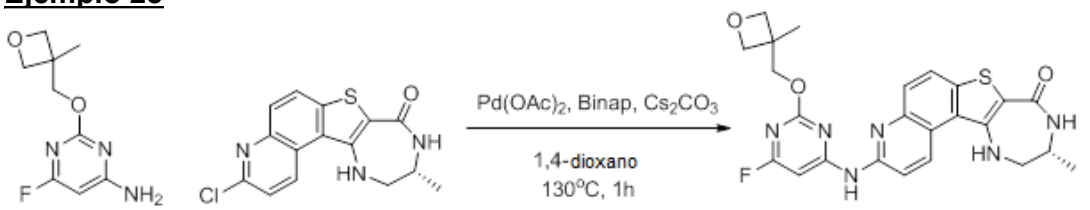


INT–9a **S1–12** **I–37**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoro–2–(oxetan–3–iloxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–37)

[00321] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo 6–fluoro–2–(oxetan–3–iloxi)pirimidin–4–amina **(INT–9a)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–37** (0,0033g, 7,07 µmol, 5,6% rendimiento). MS: m/z 467,1(M+H), 464,6(M–H).

Ejemplo 28



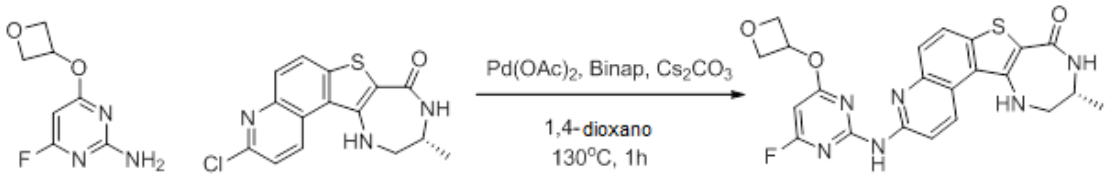
INT–15a **S1–12** **I–39**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–39)

[00322] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32**

sustituyendo 6–fluoro–2–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–4–amina **(INT–15a)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina (**S3–3a**) para producir el compuesto **I–39** (0,01g, 0,02 mmol, 12,9 % rendimiento). MS: m/z 495,0(M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,55 (m, 3H), 4,33 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,51 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 9,12 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 29

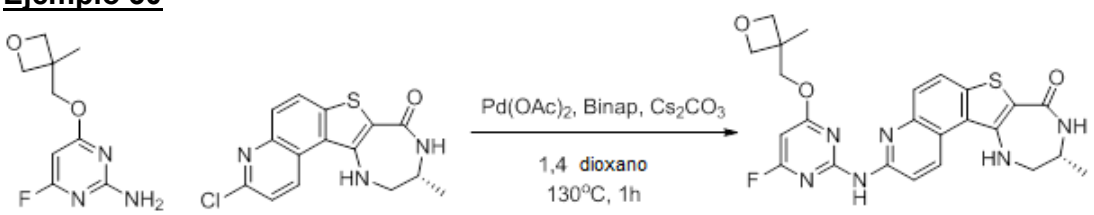


INT–9b **S1–12** **I–42**

Síntesis de (R)–3–((4–fluoro–6–(oxetan–3–iloxi)pirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–42)

[00323] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo 4–fluoro–6–(oxetan–3–iloxi)pirimidin–2–amina (**INT–9b**) por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina (**S3–3a**). Lo anterior produjo el compuesto **I–42** (0,02g, 0,04 mmol, 26,7% rendimiento). MS: m/z 467,1(M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,20 (d, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 6,28 (sm 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 30

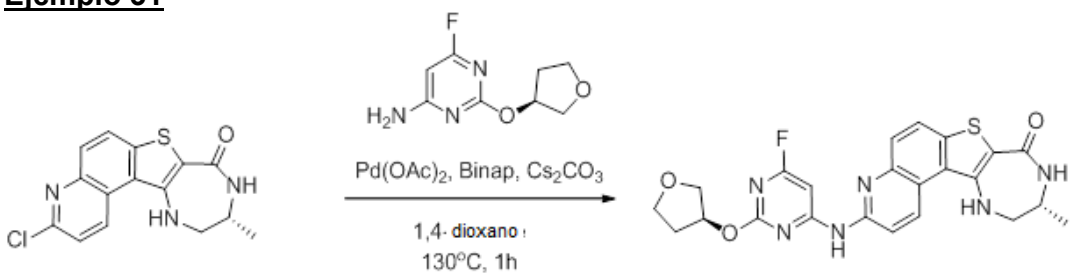


INT–15b **S1–12** **I–43**

Síntesis de (R)–3–((4–fluoro–6–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–43)

[00324] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo 4–fluoro–6–((3–metiloxetan–3–il)metoxi)pirimidin–2–amina (**INT–15b**) por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina. Lo anterior produjo el compuesto **I–43** (0,01g, 0,02 mmol, 13,8% rendimiento). MS: m/z 495,1(M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,52 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 31

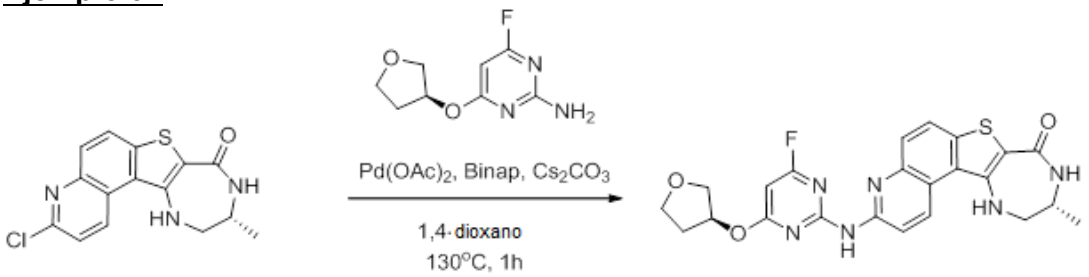


S1–12 **INT–23** **I–40**

Síntesis de (*R*)–3–((6–fluoro–2–(((*S*)–tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona (I–40)

[00325] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo (*S*)–6–fluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–4–amina **(INT–23)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–40** en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): □ 10.82 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.47 (t, 1H), 3.95–3.78 (m, 4H), 3.78–3.30 (m, 4H), 2.27–2.01 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 480.8 (M+H).

Ejemplo 32

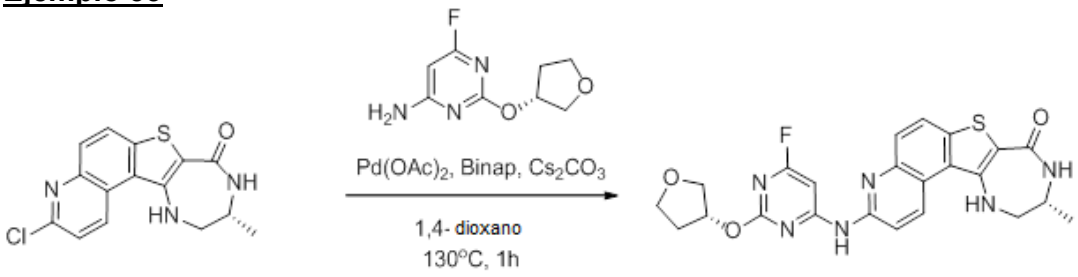


S1–12 **INT–22** **I–50**

Síntesis de (*R*)–3–((4–fluoro–6–(((*S*)–tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona (I–50)

[00326] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo (S)–4–fluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–2–amina **(INT–22)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–50** en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 10.61 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.01–3.83 (m, 4H), 3.60–3.45 (m, 3H), 2.48–2.01 (m, 2H), 1.18 (d, 3H). MS m/z: 480.8 (M+H).

Ejemplo 33

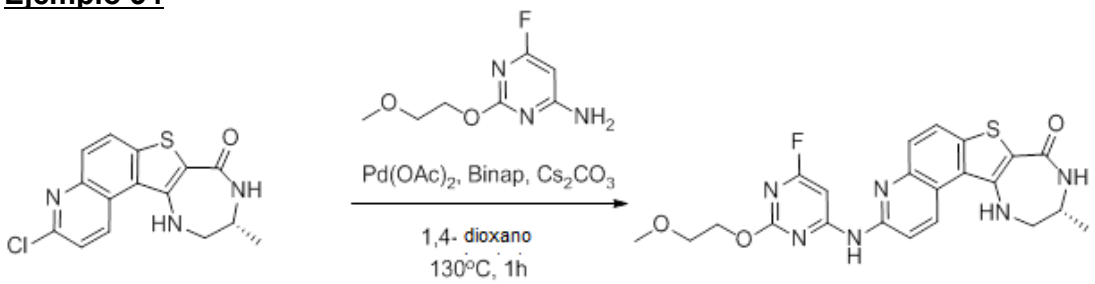


S1–12 **INT–27** **I–41**

Síntesis de (*R*)–3–((6–fluoro–2–(((*R*)–tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona (I–41)

[00327] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo (R)–6–fluoro–2–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–4–amina **(INT–27)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–41** en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 10.83 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.48 (t, 1H), 3.95–3.82 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.30–2.06 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 481.0 (M+H).

Ejemplo 34

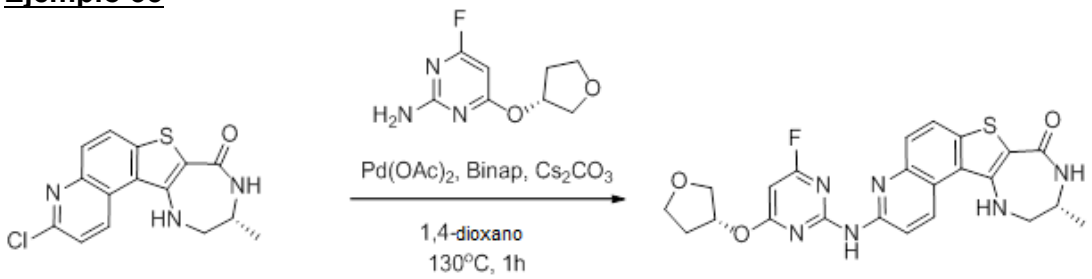


S1–12 **INT–19** **I–44**

Síntesis de (*R*)–3–((6–fluoro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona (I–44)

[00328] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo 6–fluoro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina **(INT–19)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–44** (18 mg, 0,038 mmol, 27,2 % rendimiento) en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 10.82 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.16 (d, 3H). MS m/z: 469.0 (M+H).

Ejemplo 35

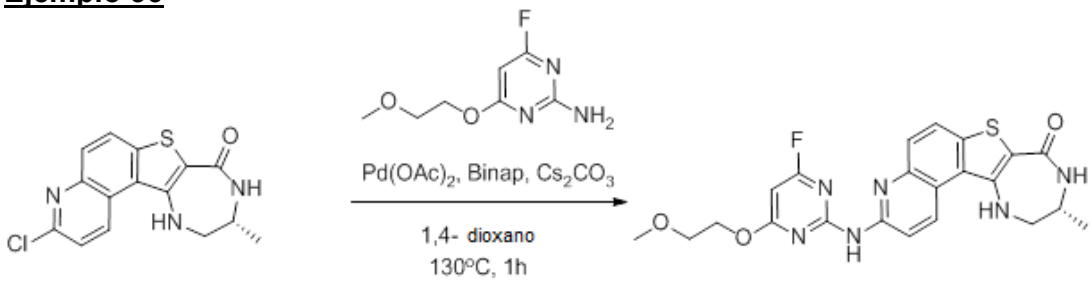


S1–12 **INT–26** **I–46**

Síntesis de (*R*)–3–((4–fluoro–6–(((*R*)–tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona (I–46)

[00329] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo (R)–4–fluoro–6–((tetrahidrofuran–3–il)oxi)pirimidin–2–amina **(INT–26)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–46** en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 10.61 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.57 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.87–3.77 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 481.0 (M+H).

Ejemplo 36

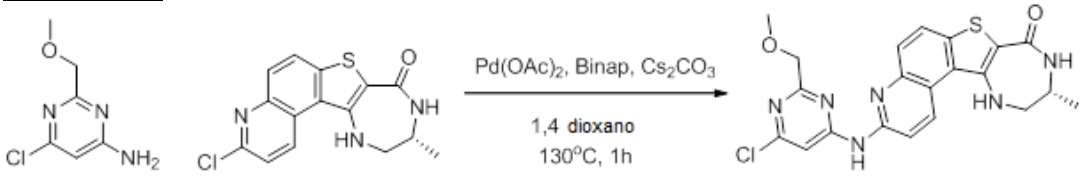


S1–12 **INT–18** **I–45**

Síntesis de (*R*)–3–((4–fluoro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–45)

[00330] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo 4–fluoro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–amina **(INT–18)** por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–45** en forma de sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6): 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 10.62 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 469.0 (M+H).

Ejemplo 37

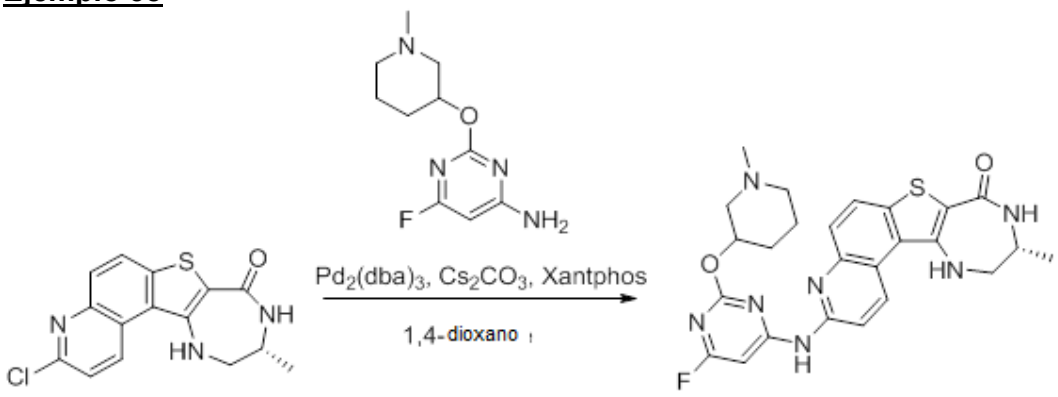


S1–12 **I–51**

Síntesis de (R)–3–((6–cloro–2–(metoximetil)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–51)

[00331] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–32** sustituyendo 6–cloro–2–(metoximetil)pirimidin–4–amina por 2–(2–(dimetilamino)etoxi)–6–fluoropirimidin–4–amina. Lo anterior produjo el compuesto **I–51** (0,025 g, 0,06 mmol, 10,7 % rendimiento). MS: m/z 454,9(M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d,3H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 7,05 (br s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 9,12 (d, 1H), 10,99, (s, 1H).

Ejemplo 38



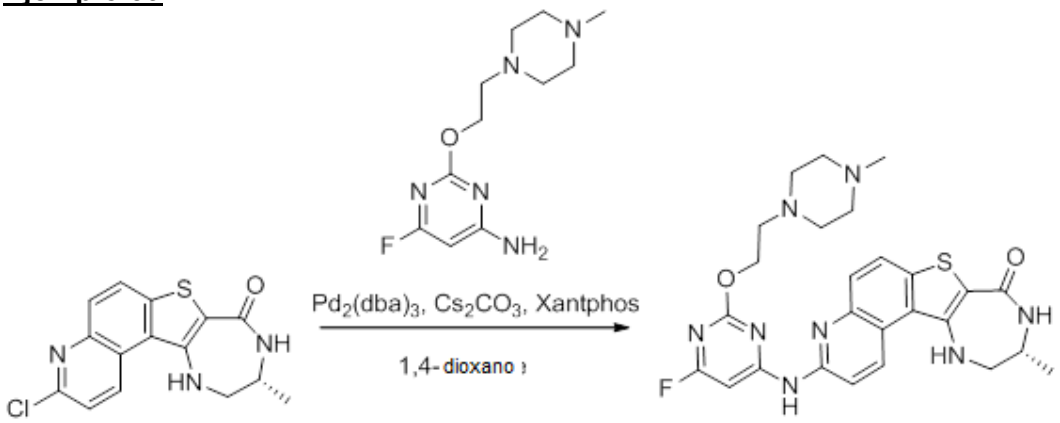
S1–12 **INT–10** **I–47**

Síntesis de (10R)–3–((6–fluoro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (1:1 mezcla de diastereómeros) (I–47)

[00332] Una solución de (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(S1–12)** (150 mg, 0,47 mmol) y *(rac)*–6–fluoro–2–[(1–metil–3–piperidil)oxi]pirimidin–4–amina **(INT–10)** (128,1 mg, 0,56 mmol) disuelta en 1,4–dioxano (6,0 mL) fue desgasificada brevemente mediante la aplicación de vacío y posteriormente se enjuagó con nitrógeno tres veces. A la solución anterior se agregó carbonato de cesio (461,3 mg, 1,41 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43,2 mg, 0,05 mmol) y Xantphos (27,3 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó nuevamente durante 5 minutos. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 100 ºC durante 6 h. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, después de lo cual se formaron sólidos. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua, éter dietílico y acetona para producir el compuesto **I–47** (30 mg, 12%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J= 6,6 Hz,* 3H), 1,43–1,57 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,97–2,15 (m, 2H), 2,19 (s, 4H), 2,5 (m, 1H), 2,88 (d,

J= 9,4 Hz, 1H), 3,44–3,49 (m, 2H), 3,55–3,59 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,69 (s, br, 1H), 7,79 (d, *J= 7,2 Hz,* 1H), 7,86 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 8,01–8,06 (m, 2H), 9,10 (d, *J=9,1 Hz,* 1H), 10,76 (s, br, 1H). MS m/z (M+H): 508,3.

Ejemplo 39

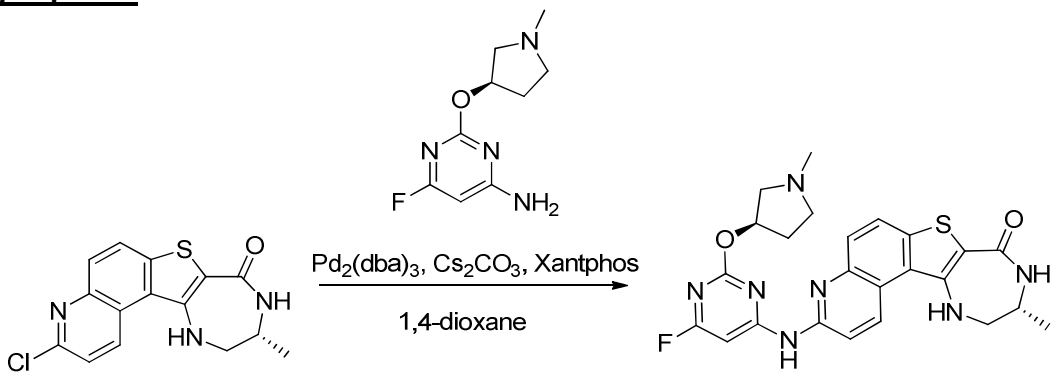


S1–12 **INT–11** **I–48**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–48)

[00333] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–47** sustituyendo 6–fluoro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–amina **(INT–11)** por *(rac)*–6–fluoro–2–[(1–metil–3–piperidyl)oxi]pirimidin–4–amina (**INT–10**) para producir el compuesto **I–48** en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J= 6,4 Hz,* 3H), 2,12 (s, 3H), 2,29 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,68 (br s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,58 (br s, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,78–7,85 (m, 2H), 8,00–8,05 (m, 2H), 9,12 (d, *J= 9,1 Hz,* 1H), 10,39 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 537,2.

Ejemplo 40

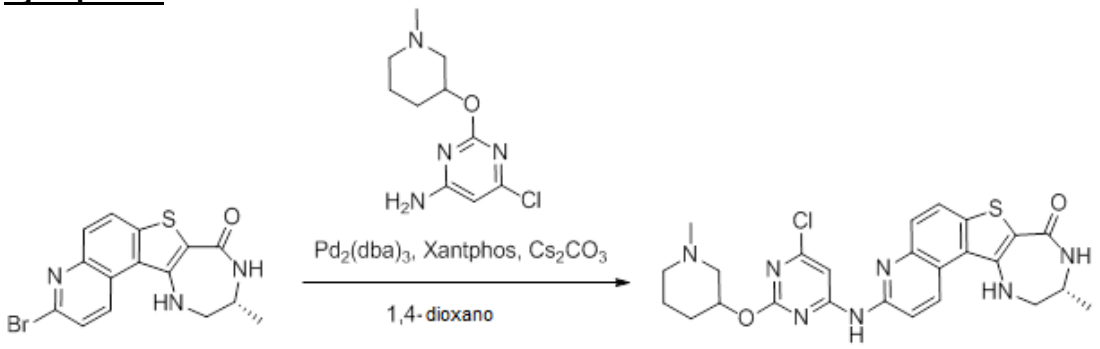


S1–12 **INT–12** **I–49**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoro–2–(((R)–1–metilpirrolidin–3–il)oxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–49)

[00334] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–47** sustituyendo (R)–6–fluoro–2–((1–metilpirrolidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina **(INT–12)** por *(rac)*–6–fluoro–2–[(1–metil–3–piperidil)oxi]pirimidin–4–amina (**INT–10**) para producir el compuesto **I–49** (8,0 mg, 16%) en forma de sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J= 6,7 Hz,* 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31–2,40 (m, 2H), 2,61–2,68 (m, 3H), 2,82–2,84 (m, 1H), 3,44 (br s, 2H), 3,59 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 6,99 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,83–7,85 (m, 2H), 8,01 (br s, 1H), 8,05 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 9,13 (d, *J=9,3 Hz,* 1H), 10,75 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 494,5.

Ejemplo 41

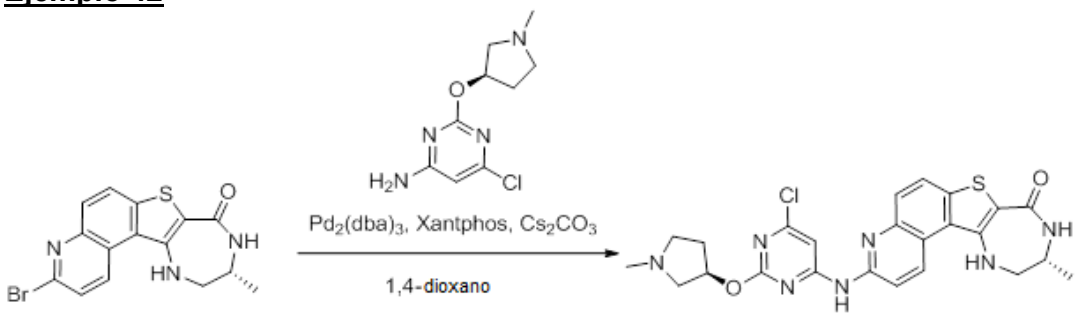


INT–5 S4–4 I–59

Síntesis de (10R)–3–((6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (1:1 mezcla de diastereómeros) (I–59)

[00335] Una solución de (R)–3–bromo–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(INT–5)** (100 mg, 0,3 mmol) y *(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina **(S4–4)** (67 mg, 0,3 mmol) disuelta en 1,4–dioxano (5,0 mL) fue desgasificada brevemente mediante la aplicación de vacío y posteriormente se enjuagó con nitrógeno tres veces. A la solución anterior se agregó carbonato de cesio (269,8 mg, 0,8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (25,3 mg, 0,03 mmol) y xantphos (15,9 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida fue desgasificada adicionalmente y se agitó a 100 ºC durante 6 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción y se formó un sólido. El sólido obtenido fue lavado con agua, diclorometano y purificado mediante HPLC preparatoria para producir el compuesto **I–59** (13 mg, 9%) en forma de sólido rojo. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,35 (d, *J= 6,8 Hz,* 3H), 1,88–1,97 (m, 2H), 2,19–2,30 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,07–3,15 (m, 2H), 3,51–3,60 (m, 3H), 3,70–3,79 (m, 1H), 3,88–3,91(m, 1H), 5,57 (br s, 1H), 7,54 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 7,86 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,00 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,18 (s, 1H), 9,08 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 524,6.

Ejemplo 42

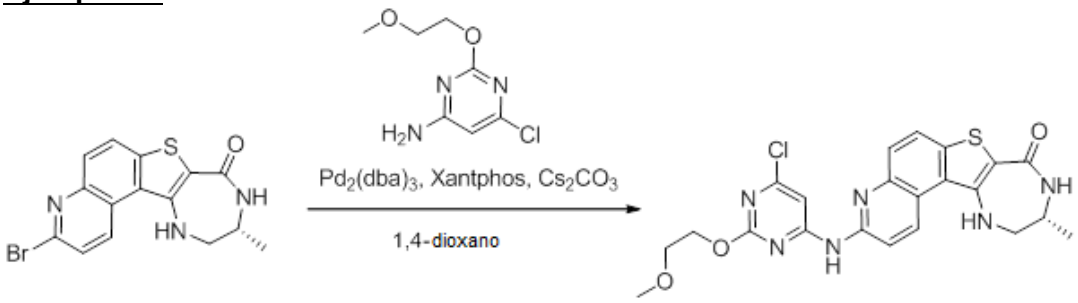


INT–5 **INT–28** **I–60**

Síntesis de (R)–3–((6–cloro–2–(((R)–1–metilpirrolidin–3–il)oxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–60)

[00336] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo (R)–6–cloro–2–((1–metilpirrolidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina **(INT–28)** por*(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–60** (10,0 mg, 7%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J= 6,5 Hz,* 3H), 2,27 (s, 3H), 2,32–2,36 (m, 2H), 2,66–2,68 (m, 3H), 2,83–2,87 (m, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,72–7,74 (m, 1H), 7,81(d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 7,91–7,97 (m, 2H), 8,06 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 9,14 (d, *J= 9,3 Hz,* 1H), 10,7 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 510,4.

Ejemplo 43



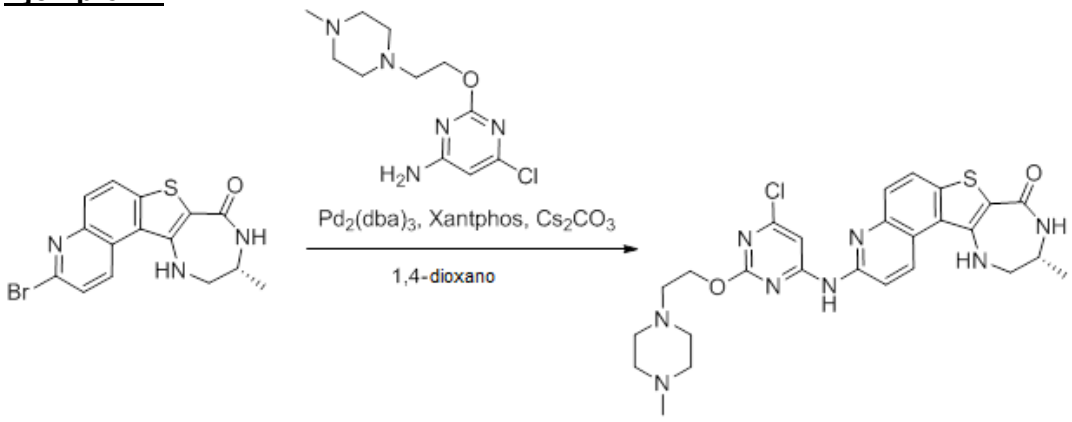
INT–5 **S5–4** **I–67**

Síntesis de (R)–3–((6–cloro–2–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–67)

[00337] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo 2–cloro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–4–amina **(S5–4)** por *(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–67** (25 mg, 18%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ

1,19 (d, *J=6,6 Hz,* 3H), 3,34 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 3,68 (t, *J=4,4 Hz,* 2H), 4,44 (t, *J=4,4 Hz,* 2H), 6,98 (br s, 1H), 7,79–7,82 (m, 2H), 7,97–7,98 (m, 2H), 8,06 (d, *J=8,8 Hz,* 1H), 9,14 (d, *J=9,3 Hz,* 1H), 10,73 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 485,4.

Ejemplo 44

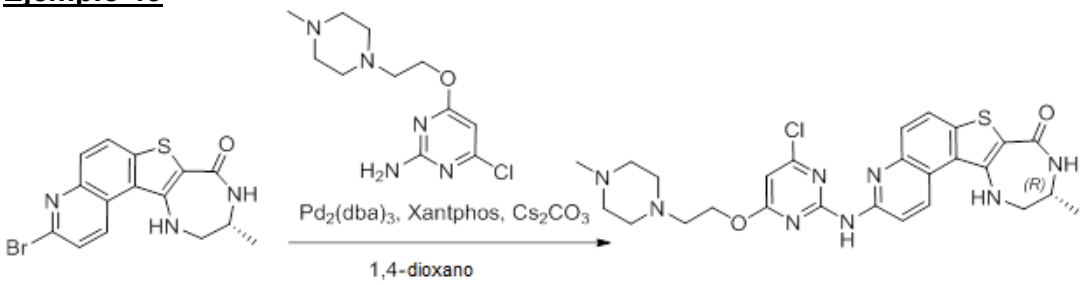


INT–5 **INT–46** **I–66**

Síntesis de (R)–3–((6–cloro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–66)

[00338] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo 6–cloro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–amina **(INT–29)** por 6–cloro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–66** (10 mg, 4,1%) en forma de sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J = 6,7 Hz,* 3H), 1,88 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 2,50 (br s, 4H), 2,67–2,70 (t, *J=5,7 Hz,* 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,41–4,43 (t, *J = 5,6 Hz,* 2H), 7,80–7,91 (br m, 3H), 7,98 (d, *J = 3,7 Hz,* 1H), 8,06 (d, *J = 8,9 Hz,* 1H), 9,13 (d, *J = 9,3 Hz,* 1H), 10,72 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 553,1.

Ejemplo 45

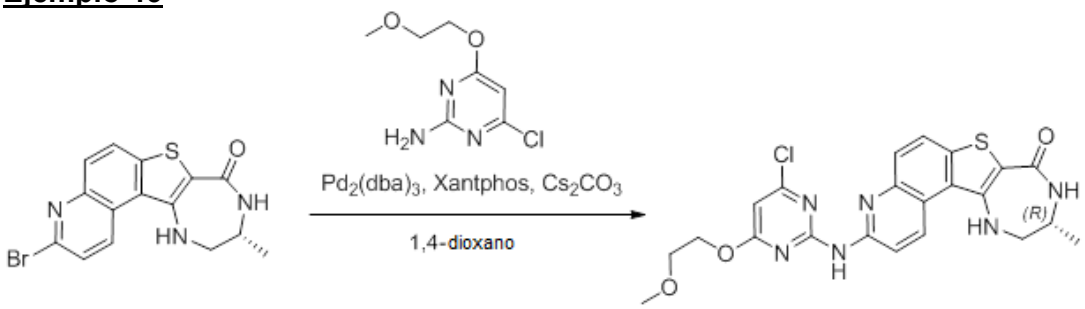


INT–5 **INT–46** **I–61**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–61)

[00339] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo 6–cloro–2–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)pirimidin–4–amina (**INT–46**) por *(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–61** (14 mg, 14,6%) en forma de sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J = 6,6 Hz,* 3H), 2,11 (s, 3H), 2,27 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,67–2,70 (t, *J = 5,6 Hz,* 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,49–4,52 (t, *J = 5,6 Hz,* 2H), 6,54 (s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,76 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 7,97 (d, *J = 3,2 Hz,* 1H), 8,04 (d, *J = 8,9 Hz,* 1H), 8,39 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 9,15 (d, *J = 9,3 Hz,* 1H), 10,39 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 553,2.

Ejemplo 46

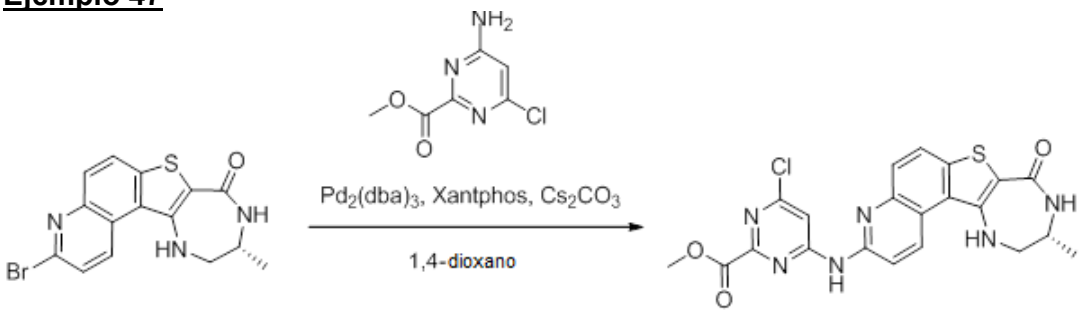


INT–5 **INT–45** **I–69**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–69)

[00340] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo 4–cloro–6–(2–metoxietoxi)pirimidin–2–amina (**INT–45**) por *(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–69** (8,0 mg, 12%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J=6,7 Hz,* 3H), 3,30 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,59–3,60 (br m, 1H), 3,70 (t, *J=4,5 Hz,* 2H), 4,52 (t, *J=4,3 Hz,* 2H), 6,57 (s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 7,76 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 7,96 (br s, 1H), 8,03 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 8,40 (d, *J=9,3 Hz,* 1H), 9,15 (d, *J=9,4 Hz,* 1H), 10,41 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 485,1.

Ejemplo 47



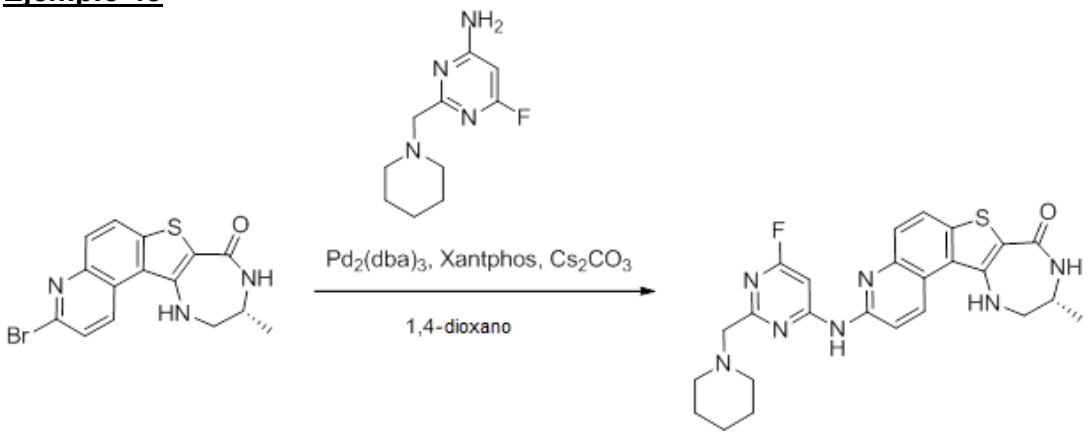
INT–5 **S6–5** **I–70**

Síntesis de (R)–metilo 4–cloro–6–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–2–carboxilato (I–70)

[00341] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo metilo 4–amino–6–cloropirimidin–2–carboxilato **(S6–5)** por *(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–70** (10,0 mg, 11%) en forma de sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J= 6,7 Hz,* 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,98 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,87 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 7,98 (br s, 1H), 8,08 (d, *J=*

8,9 Hz, 1H), 8,67 (br s, 1H), 9,14 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 11,23 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 469,0.

Ejemplo 48

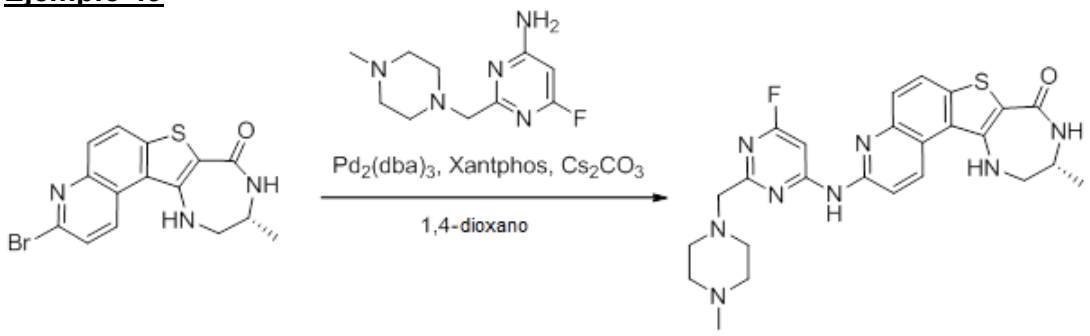


INT–5 **S7–8** **I–74**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoro–2–(piperidin–1–ilmetil)piriimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–74)

[00342] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo 6–fluoro–2–(piperidin–1–ilmetil)piriimidin–4–amina **(S7–8)** por *(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–74** (44 mg, 29%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J= 6,8 Hz,* 3H), 1,38 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 2,45–2,48 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,71 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 7,87 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 7,96 (m, 1H), 8,03–8,05 (m, 2H), 9,08 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 10,89 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 492,4.

Ejemplo 49

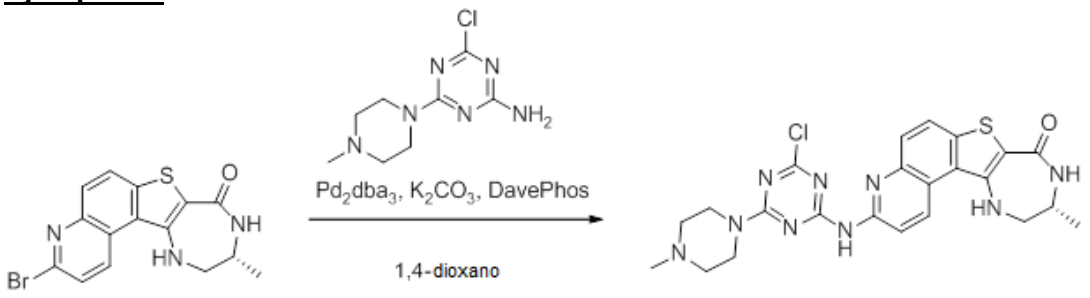


INT–5 **INT–30** **I–73**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoro–2–((4–metilpiperazin–1–il)metil)piriimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–73)

[00343] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–59** sustituyendo 6–fluoro–2–((4–metilpiperazin–1–il)metil)piriimidin–4–amina **(INT–30)** por *(rac)*–6–cloro–2–((1–metilpiperidin–3–il)oxi)pirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–73** (40 mg, 39%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J= 6,8 Hz,* 3H), 2,14 (s, 3H), 2,32–2,40 (m, 4H), 2,52–2,58 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,59–3,65 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,72 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 7,87 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 7,97 (m, 1H), 8,03–8,05 (m, 2H), 9,09 (d, *J= 9,6 Hz,* 1H), 10,89 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 507,5.

Ejemplo 50

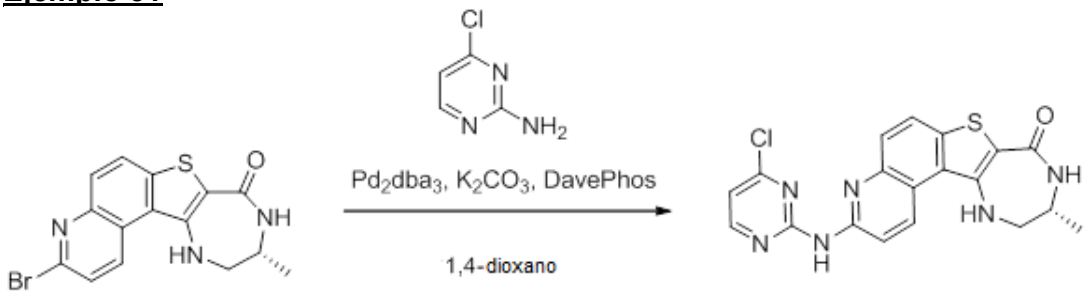


INT–5 **INT–31** **I–10**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(4–metilpiperazin–1–il)–1,3,5–triazin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–10)

[00344] En un matraz de fondo redondo de 10 mL (R)–3–bromo–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–31)** (0,03 g, 0,083 mmol), 4–cloro–6–(4–metilpiperazin–1–il)–1,3,5–triazin–2–amina (0,019 g, 0,083 mmol, ver la sección "Síntesis de productos intermedios" para la síntesis), y K_2CO_3 (0,034 g, 0,248 mmol) en 1,4–Dioxano (5 mL) para producir una suspensión amarilla. Se agregó $Pd_2(dba)_3$ (7,58 mg, 8,28 µmol) y 2'–(diciclohexilfosfino)–N,N–dimetil–[1,1'–bifenilo]–2–amina (DavePhos 6,52 mg, 0,017 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La reacción fue posteriormente enfriada; se filtró con un tapón de sílice corto y se concentró. El residuo obtenido fue disuelto de nuevo en 1 mL de DMSO y purificado mediante HPLC de fase inversa con 95%–5% H_2O (que contiene 0,5% TFA v/v)/acetonitrilo para producir el compuesto **I–10** (0,0027 g, 5,29 µmol, 6,39 % rendimiento). MS: m/z 510,1(M+H), 507,7(M–H).

Ejemplo 51



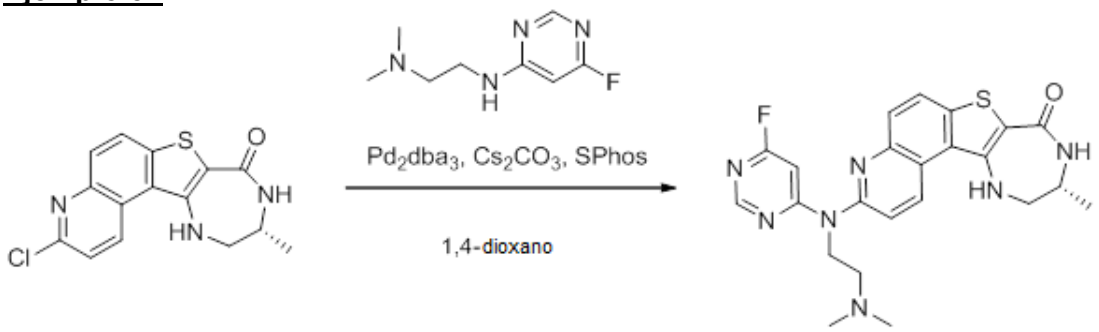
INT–5 **I–13**

Síntesis de (R)–3–((4–cloropirimidin–2–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–13)

[00345] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–10**

sustituyendo 4–cloropirimidin–2–amina por 4–cloro–6–(4–metilpiperazin–1–il)–1,3,5–triazin–2–amina para producir el compuesto **I–13** (0,0018g, 4,38 µmol, 5,29 % rendimiento). MS: m/z 410,2(M+H).

Ejemplo 52



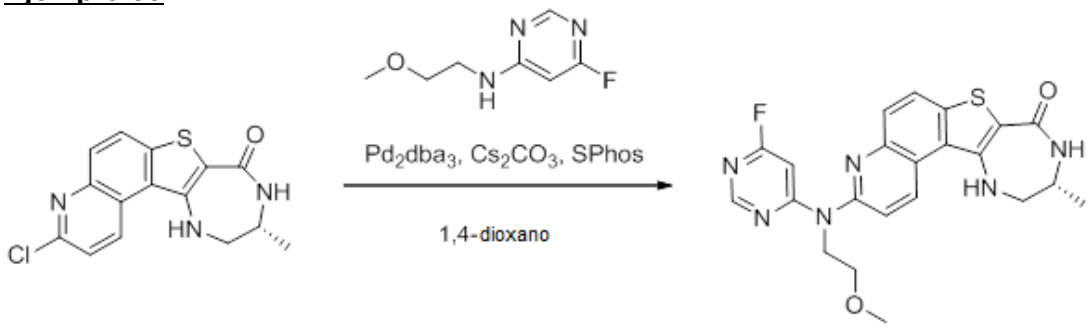
S1–12 **INT–32** **I–33**

Síntesis de (R)–3–((2–(dimetilamino)etilo)(6–fluoropirimidin–4–il)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–33)

[00346] En un vial para microondas de 10 mL se disolvió $Pd_2(dba)_3$ (7,20 mg, 7,87 µmol), carbonato de cesio (0,051 g, 0,157 mmol), diciclohexil(2',6'–diisopropoxi–[1,1'–bifenilo]–2–il)fosfina (SPhos, 7,34 mg, 0,016 mmol), N^1–(6–fluoropirimidin–4–il)–N^2,N^2–dimetiletan–1,2–diamina **(INT–32)** (0,017 g, 0,094 mmol), y (R)–3–cloro–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(S1–12)** (0,025 g, 0,079 mmol) en 5 mL de 1,4–dioxano seco. La reacción fue colocada en vacío, sonicada y rellenada con nitrógeno. Se irradió la reacción en un microondas Biotage Explorer a 130 °C durante 3 horas. La reacción fue enfriada, filtrada y concentrada hasta su deshidratación. El residuo fue disuelto nuevamente en DMSO y purificado mediante HPLC de fase inversa con 95%–5% H_2O (que contiene 0,5% TFA v/v)/acetonitrilo para producir el compuesto **I–33** (0,0066 g, 0,014 mmol, 18,02 % rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, 3H), 2,99 (s, 6H), 3,48 (m, 6H), 3,60 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,18 (m,

2H), 8,61 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,58 (br s, 1H).

Ejemplo 53

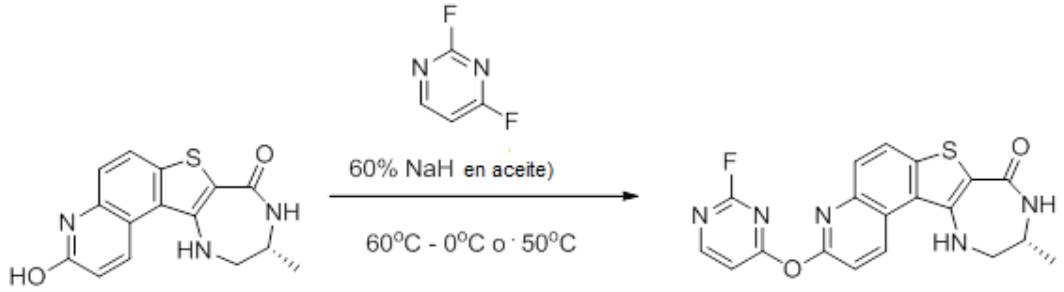


S1–12 **INT–33** **I–36**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)(2–metoxietilo)amino)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–36)

[00347] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–33** sustituyendo 6–fluoro–N–(2–metoxietilo)pirimidin–4–amina **(INT–33)** por N1–(6–fluoropirimidin–4–il)–N2,N2–dimetiletane–1,2–diamina para producir el compuesto **I–36** (0,0019g, 4,20 µmol, 3,34 % rendimiento). MS: m/z 453,0(M+H), 450,8(M–H).

Ejemplo 54



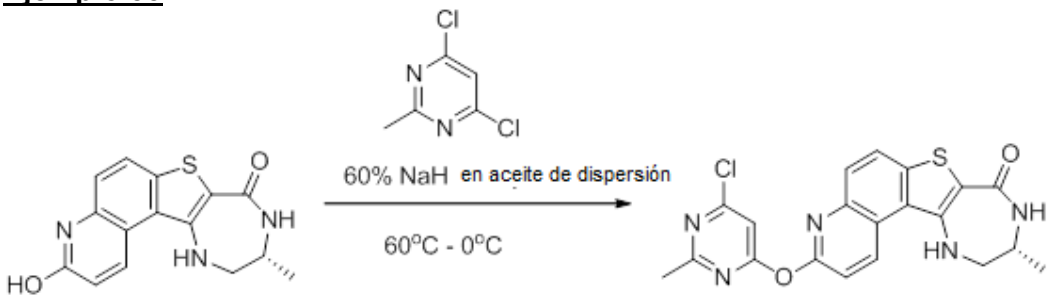
INT–6 **I–52**

Síntesis de (R)–3–((2–fluoropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–52)

[00348] En un vial de 20 mL, se preparó una suspensión de (R)–3–hidroxi–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una

(INT–6) (0,072 g, 0,241 mmol) 3 mL de DMF seco. Se agregó hidruro de sodio (60% por peso en aceite de dispersión, 9,62 mg, 0,241 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C. La materia prima se coloca lentamente en la solución a medida que se libera gas y el color se vuelve ámbar oscuro. Después de 10 min de calentamiento, la reacción es enfriada hasta 0 °C y se agregó 2,4–difluoropirimidina (0,028g, 0,241 mmol) en forma de gotas. Se agitó la reacción a temperatura ambiente o se calentó hasta 50 °C. Una vez terminada la reacción fue extinguida con NH_4Cl saturado (ac.) y se vertió en agua. La reacción fue extraída tres veces con diclorometano y los extractos orgánicos fueron combinados; se realizó la deshidratación con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo obtenido fue disuelto nuevamente en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa con 95%–5% H_2O (que contiene 0,5% TFA v/v)/acetonitrilo para producir el compuesto **I–52** (0,036 g, 0,091 mmol, 37,9 % rendimiento). MS: m/z 395,9(M+H), 393,7(M–H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,17 (d, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 7,14 (t, 1H) 7,39 (m,1H), 7,64 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,77 (m, 1H), 9,36 (d, 1H).

Ejemplo 55



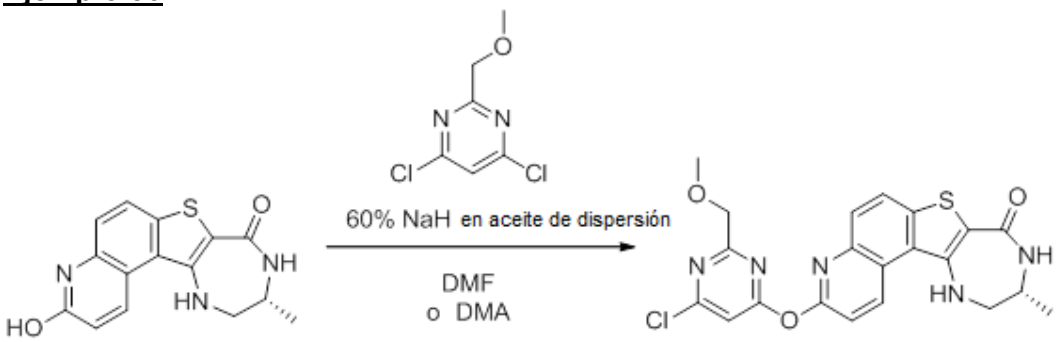
INT–6 **I–58**

Síntesis de (R)–3–((6–cloro–2–metilopirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–58)

[00349] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 4,6–dicloro–2–metilpirimidina por 2,4–difluoropirimidina para producir

el compuesto **I–58** (0,005g, 0,01 mmol, 16,9% rendimiento). MS: m/z 425,9(M+H), 423,6(M–H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,42 (d, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 5,36 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,99 (d, 1H) 9,00 (d, 1H).

Ejemplo 56

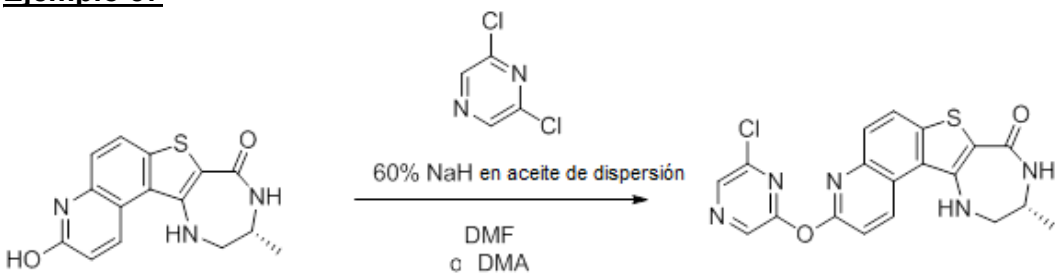


INT–6 **I–57**

Síntesis de (R)–3–((6–cloro–2–(metoximetil)pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–57)

[00350] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 4,6–dicloro–2–(metoximetil)pirimidina por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–57** (0,025 g, 0,055 mmol, 11 % rendimiento) MS: m/z 455,8(M+H), 453,6(M–H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,15 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,16 (m, 2H), 9,35 (d, 1H).

Ejemplo 57

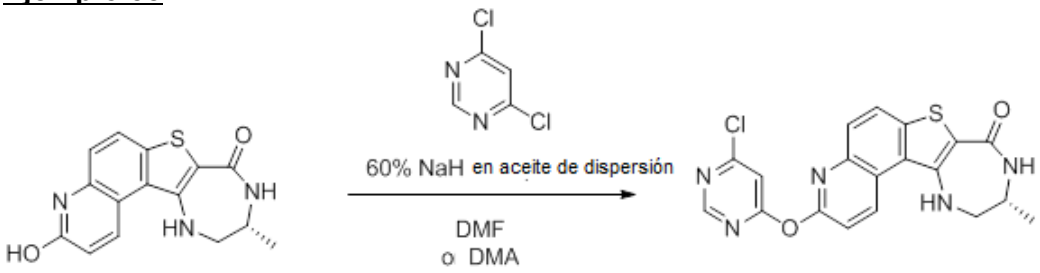


INT–6 **I–55**

Síntesis de (R)–3–((6–cloropirazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–55)

[00351] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 2,6–dicloropirazina por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–55** (2,4 mg, 4,51 µmol, 9,01 % rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS m/z: 411,8 [M+H].

Ejemplo 58

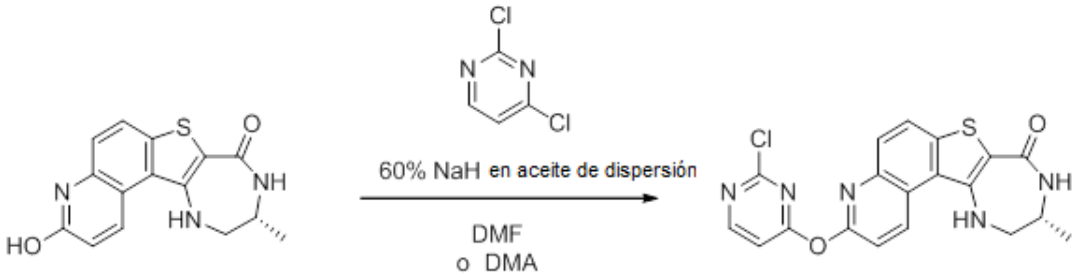


INT–6 **I–56**

Síntesis de (R)–3–((6–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–56)

[00352] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 4,6–dicloropirimidina por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–56**. MS m/z: 411,8 [M+H]. ^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,02 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04–7,92 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,80–3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

Ejemplo 59

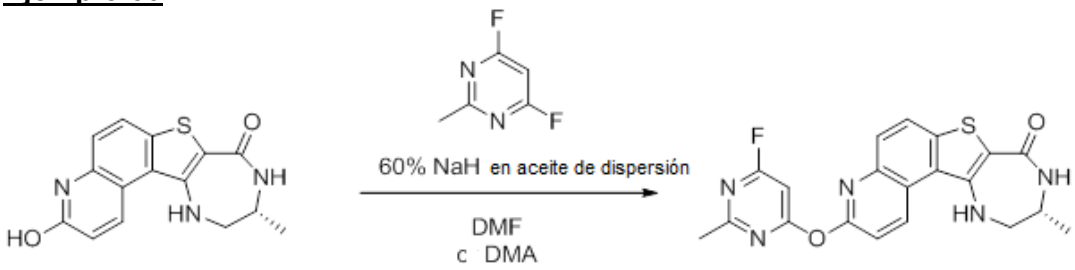


INT–6 **I–53**

Síntesis de (R)–3–((2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–53)

[00353] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 2,4–dicloropirimidina por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–53** (30 mg, 20%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,20 (d, *J=6,6 Hz,* 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,42 (d, *J=5,6 Hz,* 1H), 7,61 (d, *J=9,0 Hz,* 1H), 7,84 (d, *J=8,9 Hz,*1H), 8,04 (br s, 1H), 8,17 (d, *J=8,8 Hz,* 1H), 8,74 (d, *J=5,6 Hz,* 1H), 9,37 (d, *J=9,0 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 412,3.

Ejemplo 60

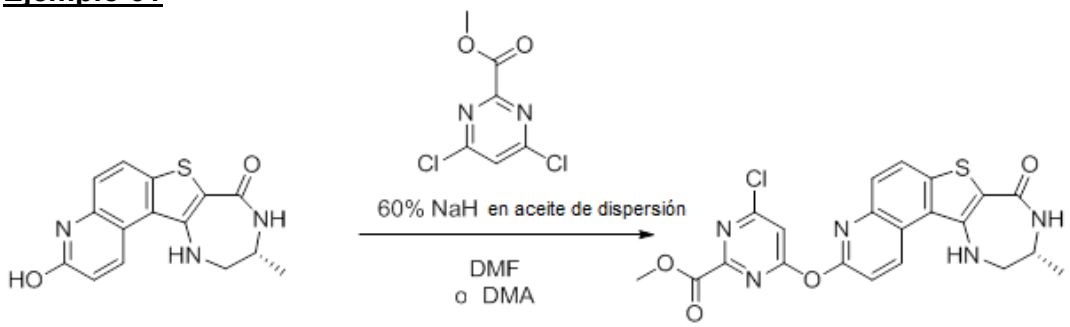


INT–6 **I–65**

Síntesis de (*R*)–3–((6–fluoro–2–metilopirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–65)

[00354] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 4,6–difluoro–2–metilpirimidina por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–65** en forma de sólido,1H RMN (400 MHz, DMSO–d6): d 9,33 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,58–3,43 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,17 (d, 3H). MS m/z: 409,9 (M+H).

Ejemplo 61

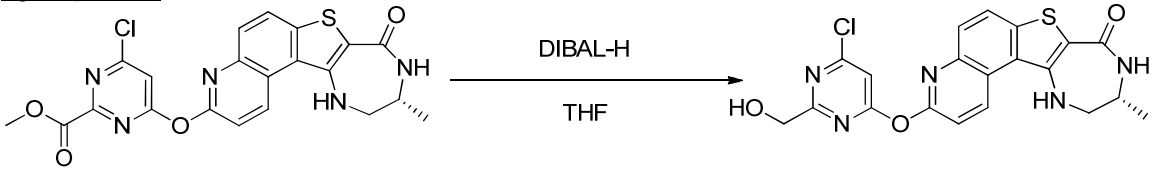


INT–6 **I–71**

Síntesis de (R)–metilo 4–cloro–6–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)oxi)pirimidin–2–carboxilato (I–71)

[00355] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo metilo 4,6–dicloropirimidin–2–carboxilato por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–71** (16 mg, 11,3%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,20 (d, *J=6,6 Hz,* 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,61 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 7,10 (br s, 1H), 7,61 (d, *J=9,1Hz,* 1H), 7,82 (d, *J=8,8 Hz,* 1H), 7,86 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,17 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 9,37 (d, *J=9,1 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 470,1.

Ejemplo 62

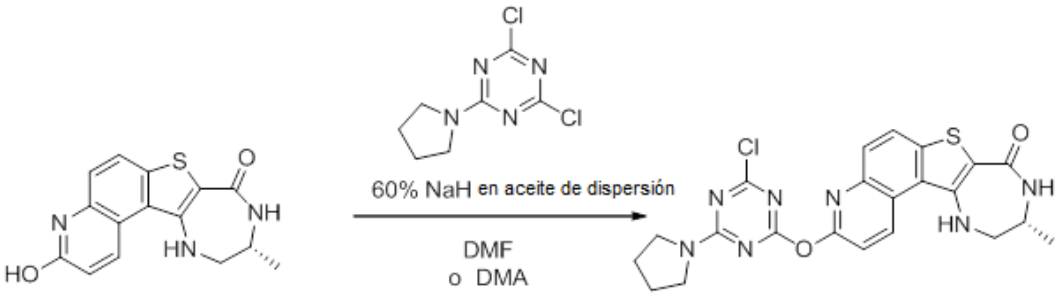


I–71 **I–68**

Síntesis de (R)–3–((6–cloro–2–(hidroximetil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–68)

[00356] A una solución de (R)–metilo 4–cloro–6–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)oxi)pirimidin–2–carboxilato **(I–71)** (30 mg, se agregó 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 mL), diisobutil aluminio hidruro (1M) (72,6 mg, 0,50mL, 0,5 mmol) a 0 ^{o}C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue extinguida con solución saturada cloruro de amonio (5mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 15 mL). La capa orgánica fue lavada con (2 x 10 mL) agua seguida de salmuera (1 x 10 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante TLC preparatoria para producir el compuesto **I–68** (6,0 mg, 18%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J=6,6 Hz,* 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,43 (d, *J=6,6 Hz,* 2H), 5,34 (t, *J=6,2 Hz,* 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (d, *J=9,0 Hz,* 1H), 7,82 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,15 (d, *J=8,8 Hz,* 1H), 9,35 (d, *J=9,1 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 442,4.

Ejemplo 63



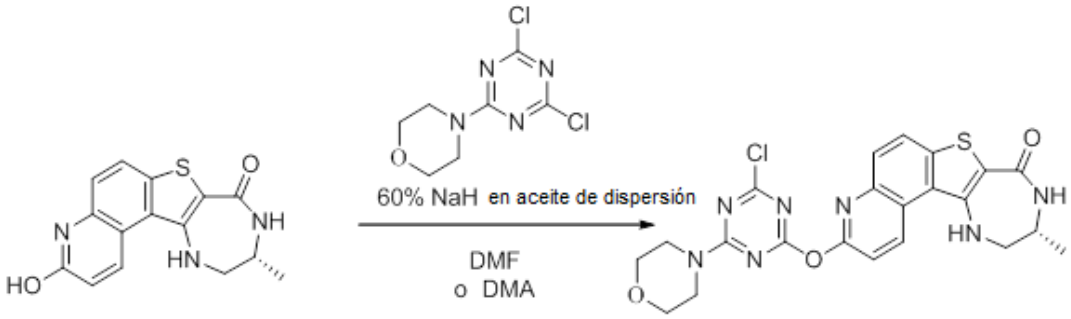
INT–6 **INT–34** **I–62**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(pirrolidin–1–il)–1,3,5–triazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–62)

[00357] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–52**

sustituyendo 2,4–dicloro–6–(pirrolidin–1–il)–1,3,5–triazina **(INT–34)** por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–62**. MS: m/z: 481,9 [M+1]. ^{1}H–RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (d, 1H), 7,99–7,88 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 3,87–3,79 (m, 1H), 3,76–3,69 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,60–3,52 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 2,02–1,89 (m, 4H), 1,40 (d, 3H).

Ejemplo 64

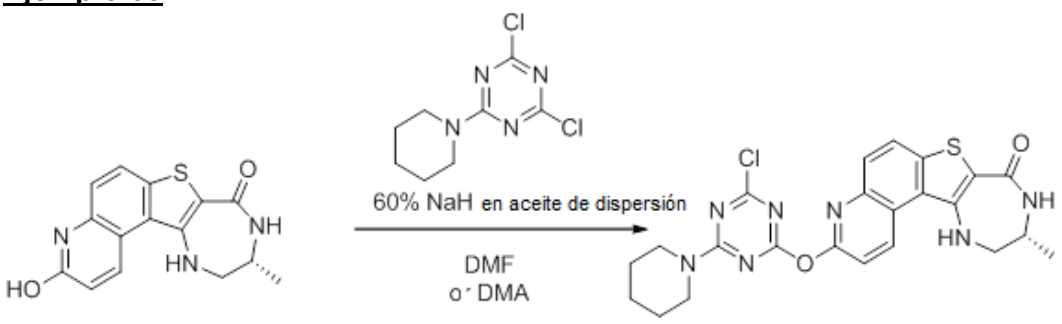


INT–6 **INT–35** **I–63**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–morfolino–1,3,5–triazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–63)

[00358] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 4–(4,6–dicloro–1,3,5–triazin–2–il)morfolina **(INT–35)** por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–63**. MS: m/z 497,9 [M+H]. ^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,33 (d, 1H), 8,20–8,13 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,80–3,70 (m, 3H), 3,68–3,62 (t, 2H), 3,59– 3,53 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 1,19 9d, 3H).

Ejemplo 65

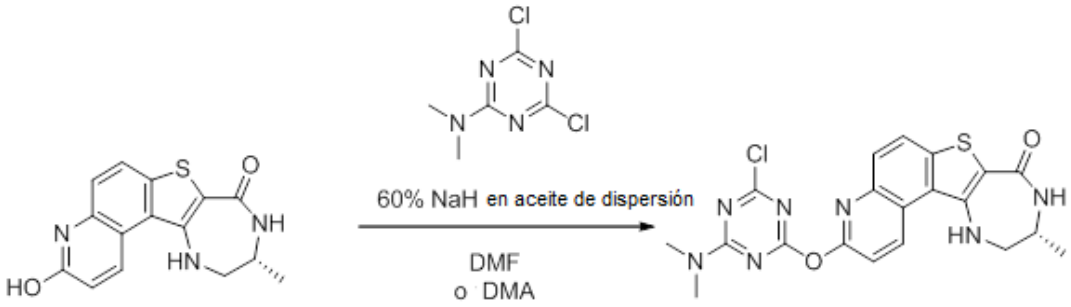


INT–6 INT–36 I–64

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(piperidin–1–il)–1,3,5–triazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–64)

[00359] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 2,4–dicloro–6–(piperidin–1–il)–1,3,5–triazina **(INT–36)** por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–64**. MS: m/z: 495,8 [M+H].

Ejemplo 66

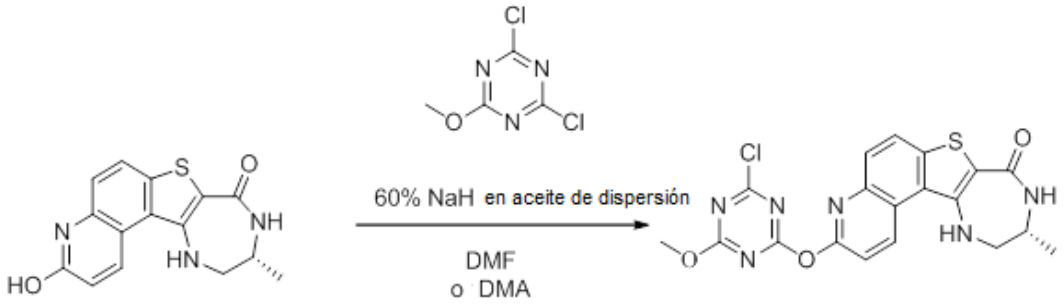


INT–6 INT–37 I–75

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(dimetilamino)–1,3,5–triazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–75)

[00360] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 4,6–dicloro–N,N–dimetil–1,3,5–triazin–2–amina **(INT–37)** por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–75**. MS: m/z 455,8 [M+H]. ^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,33 (d, 1H), 8,21–8,14 (m, 2H), 7,88 9d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,65–3,57 (m, 1H), 3,50–3,44 (m, 2H), 3,12 (s, 3H0, 2,96 (s, 3H), 1,19 9d, 3H).

Ejemplo 67

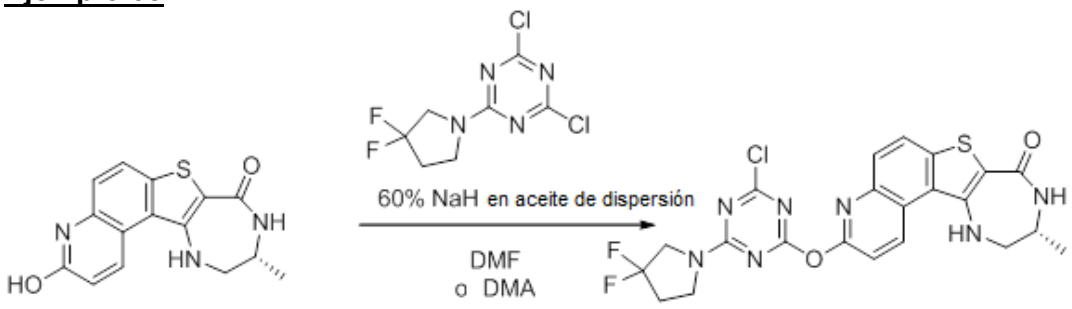


INT–6 **INT–38** **I–76**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–metoxi–1,3,5–triazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–76)

[00361] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 2,4–dicloro–6–metoxi–1,3,5–triazina **(INT–38)** por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–76**. MS: m/z 442,7 [M+H],1H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,38 (d, 1H), 8,24–8,14 (m, 2H), 7,92–7,87 (m, 1H), 7,71–7,66 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,66–3,56 (m, 1H), 3,50–3,40 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 68

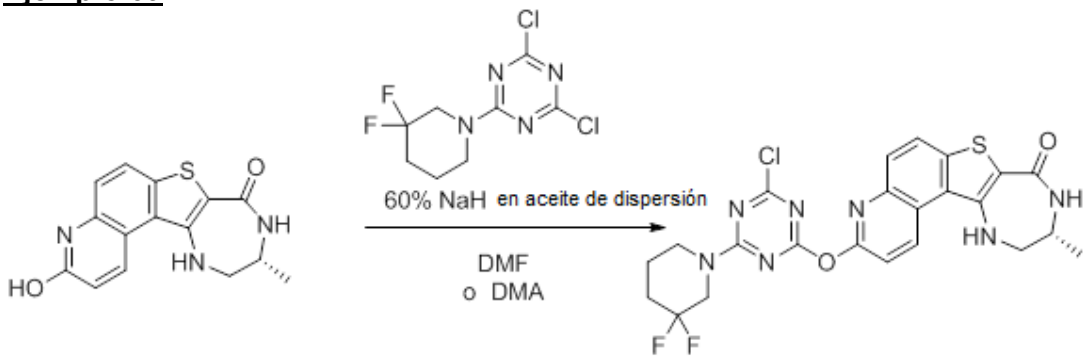


INT–6 **INT–39** **I–77**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–1,3,5–triazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–77)

[00362] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 2,4–dicloro–6–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–1,3,5–triazina **(INT–39)** por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–77**. MS: m/z 517,8 [M+H].

Ejemplo 69

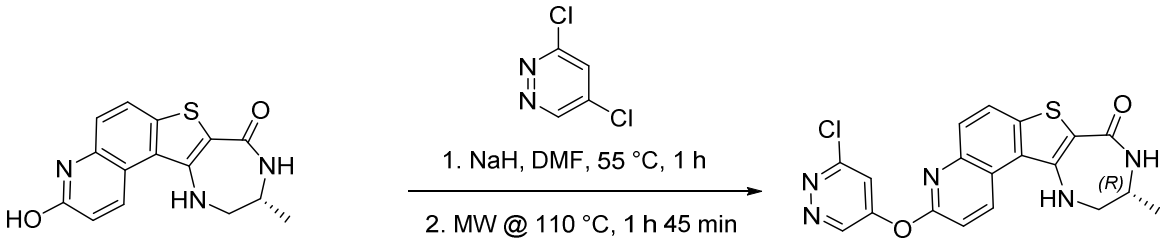


INT–6 **INT–40** **I–78**

Síntesis de (R)–3–((4–cloro–6–(3,3–difluoropiperidin–1–il)–1,3,5–triazin–2–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–78)

[00363] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–52** sustituyendo 2,4–dicloro–6–(3,3–difluoropiperidin–1–il)–1,3,5–triazina **(INT–40)** por 2,4–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–78**. MS: m/z 531,8 [M+H]. ^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,34 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,84 (t, 3H), 3,65 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,78–1,60 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 70

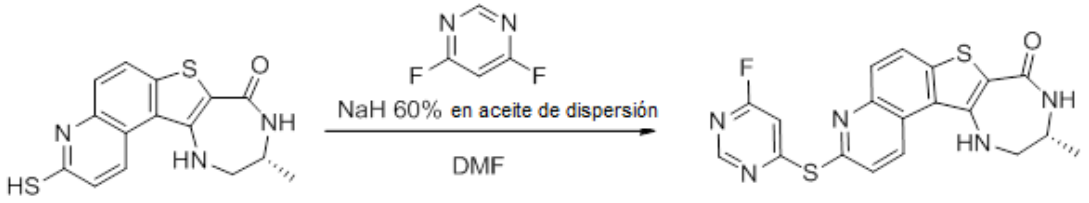


INT–6 **I–79**

Síntesis de (*R*)–3–((6–cloropiridazin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–*f*]quinolin–8–ona

[00364] En un vial de microondas, se agregó NaH (26,7 mg, 0,668 mmol) a **INT–6** (50 mg, 0,167 mmol) en DMF (4 mL) y se calentó de manera convencional a 55 °C durante una hora. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agregó 3,5–dicloropiridazina (49,8 mg, 0,334 mmol) en 0,5 ml de DMF. Se irradió la mezcla obtenida a 100 °C durante 1 h 45 min. Una vez terminada la reacción, la mezcla cruda fue purificada directamente mediante HPLC preparatoria usando CH_3CN/H_2O (0,1% acido fórmico) como eluyente para producir **I–79** (15 mg, 0,036 mmol, 21,80 % rendimiento) en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,43 (s, 1H), 9,34 (d, 1H), 8,14–8,07 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,10 (br t, 1H), 3,44–3,30 (m, 3H, fusionado con DMSO–H_2O valor máximo), 1,16 (d, 3H). MS m/z = 411,8 ($M+1^+$)

Ejemplo 71



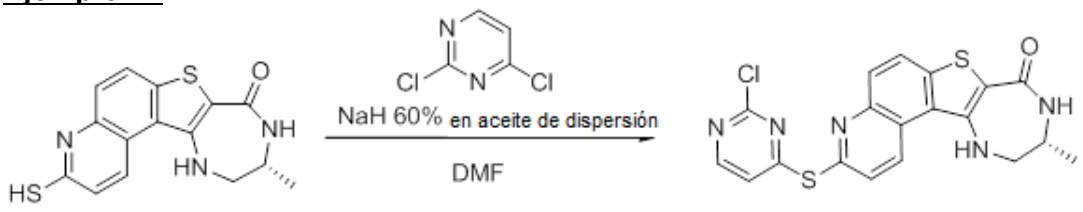
INT–7 **I–54**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)tio)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–54)

[00365] A una suspensión de hidruro de sodio (22,83 mg, 0,9 mmol) en dimetilformamida (1,0 mL), se agregó ((R)–3–mercapto–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(INT–7)** (100 mg, 0,3 mmol) y 4,6–difluoropirimidina (73,6 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 90 °C durante 2h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción fue extinguida con agua y extraída con 5%

metanol en diclorometano (3 x 5 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato anhidro de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el material crudo obtenido mediante TLC preparatoria para producir el compuesto **I–54** (15 mg, 10%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J=6,7 Hz,* 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,61 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,92–7,96 (m, 2H), 8,05 (br s, 1H), 8,20 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 8,78 (br s, 1H), 9,25 (d, *J=9,0 Hz,* 1H). MS: m/z 412,3(M+H).

Ejemplo 72

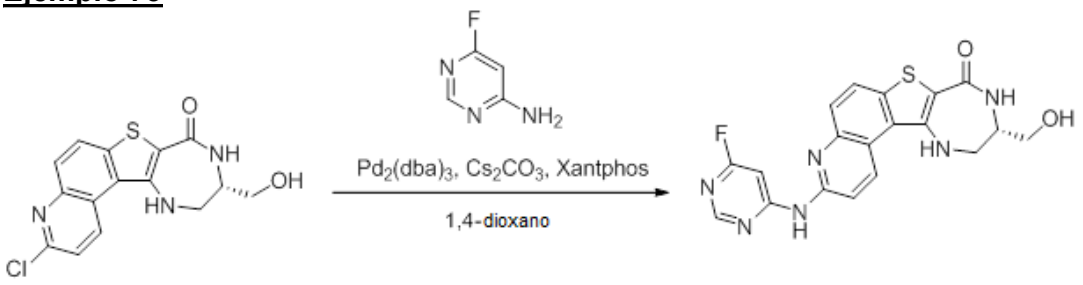


INT–7 **I–72**

Síntesis de (R)–3–((2–cloropirimidin–4–il)tio)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–72)

[00366] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–54** sustituyendo 2,4–dicloropirimidina por 4,6–difluoropirimidina para producir el compuesto **I–72** (25 mg, 18%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,19 (d, *J=6,6 Hz,* 3H), 3,45 (br m, 2H), 3,60 (br m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,57 (d, *J=5,4 Hz,* 1H), 77,95–7,97 (m, 2H), 8,07 (br s, 1H), 8,21 (d, *J=8,9 Hz,* 1H), 8,53 (d, *J=5,4 Hz,* 1H), 9,26 (d, *J=8,9 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 428,3.

Ejemplo 73

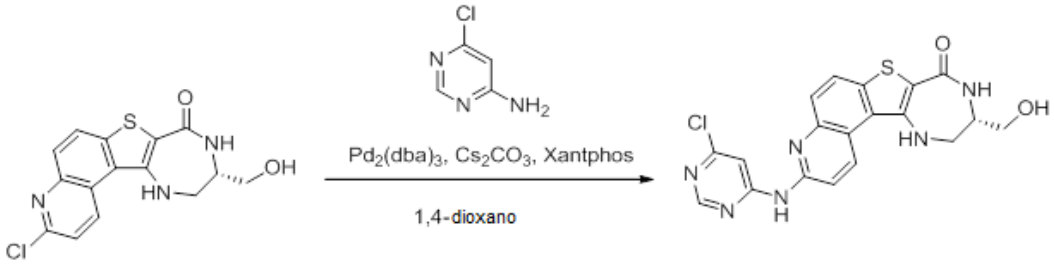


INT–1 **I–17**

Síntesis de (S)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–17)

[00367] A una solución agitada de (S)–3–cloro–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–1)** (50 mg, 0,15 mol) 6–fluoropirimidin–4–amina (33,9 mg, 0,3 mmol) en 1,4–dioxano (10 mL) se agregó carbonato de cesio (146,42 mg, 0,45 mmol) y se desgasificó la solución con argón durante 10 min. A la solución anterior se agregó Xantphos (8,6 mg, 0,015 mmol) seguido de $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 0,015 mmol) y se desgasificó la solución de nuevo durante 5 min con argón y se agitó a 100 °C durante 16h. Una vez terminada, se agregó agua helada (5 mL) y diclorometano (10 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Se formó un sólido y fue recogido mediante filtración y se lavó con agua (5 mL) seguido de metanol (5 mL) para producir el compuesto **I–17** (40 mg, 63% rendimiento) en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 3,43–3,59 (m, 5H), 4,95 (t, *J = 5 Hz*, 1H), 6,96 (t, *J = 4,8 Hz*, 1H), 7,68 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 8,05 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,09 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 10,92 (s, 1H). MS m/z (M+H): 411,2.

Ejemplo 74

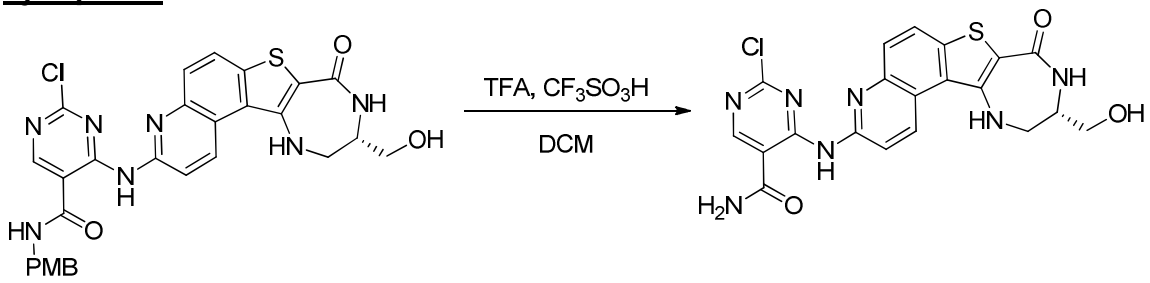


INT–1 **I–22**

Síntesis de (S)–3–((6–cloropirimidin–4–il)amino)–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–22)

[00368] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–17** sustituyendo 6–cloropirimidin–4–amina por 6–fluoropirimidin–4–amina para producir el compuesto **I–22** (20 mg) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–D_6): *δ*: 3,43–3,59 (m, 5H), 4,95 (t, *J = 5 Hz*, 1H), 6,96 (t, *J = 4,8 Hz*, 1H), 7,75 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,06 (d, *J = 9 Hz*, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,10 (d, *J = 9,3 Hz*, 1H), 10,86 (s, 1H). MS m/z (M+H): 427,37.

Ejemplo 75



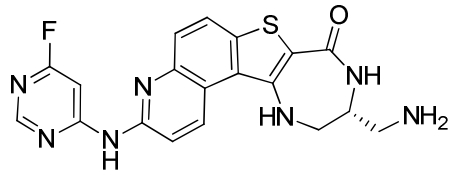
INT–52 **I–30**

Síntesis de (S)–2–cloro–4–((10–(hidroximetilo)–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)pirimidin–5–carboxamida (I–30)

[00369] A una solución de (S)–2–cloro–4–((10–(hidroximetilo)–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)amino)–N–(4–metoxibencil)pirimidin–5–carboxamida **(INT–52)** (22 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (2,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL, 0,04 mmol) seguido de ácido trifluorometansulfonico (55,9 mg, 0,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez

terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se destiló juntamente con diclorometano (2 x 10 mL). El material crudo obtenido fue diluido con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se agitó durante 10 min. después de lo cual se formó un precipitado. El precipitado se filtró y lavó con agua seguido de 2% metanol en diclorometano y se secó para producir el compuesto **I–30** (11 mg, 52%) en forma de sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): 3,42–3,50 (m, 3H), 3,55–3,58 (m, 2H), 4,95 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 7,82 (d, *J = 8,9 Hz*, 1H), 7,85 (br s, 1H), 8,07–8,09 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (d*, J = 9,3 Hz*, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (d, *J = 9,5 Hz*, 1H), 12,12 (s, 1H). MS m/z (M+H): 470,2.

Ejemplo 76



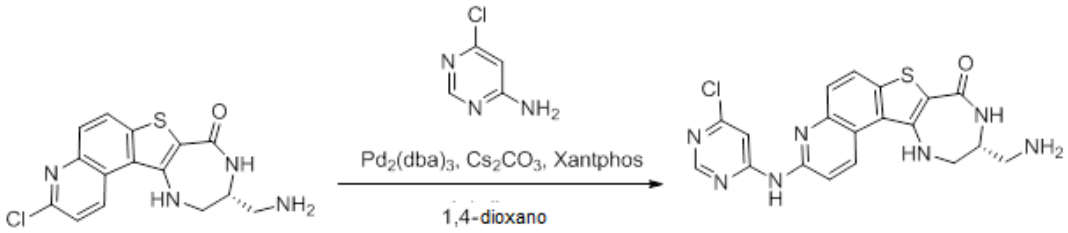
I–26

Síntesis de (R)–10–(aminometilo)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (S8–6, I–26)

[00370] A una solución agitada de (S)–*ter–but*il ((3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–10–il)metilo)carbamato **(S8–5)** (16,0 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (2,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez terminada, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material crudo fue triturado con éter dietílico para producir el compuesto de sal de trifluoroacetato **I–26** (14 mg) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2,81–2,88 (m, 1H), 2,97–3,02 (m, 1H), 3,78–3,80(m, 1H), 3,80–3,88 (m, 2H), 7,05 (br s, 1H), 7,72 (d, *J = 9,3 Hz,* 1H), 7,83 (br s, 2H), 7,93 (d, *J = 8,9 Hz,* 1H), 8,07–8,10 (m, 2H), 8,17 (s*,* 1H), 8,59 (s, 1H), 9,07 (d, *J = 9,1 Hz,* 1H),

10,94 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 410,3.

Ejemplo 77

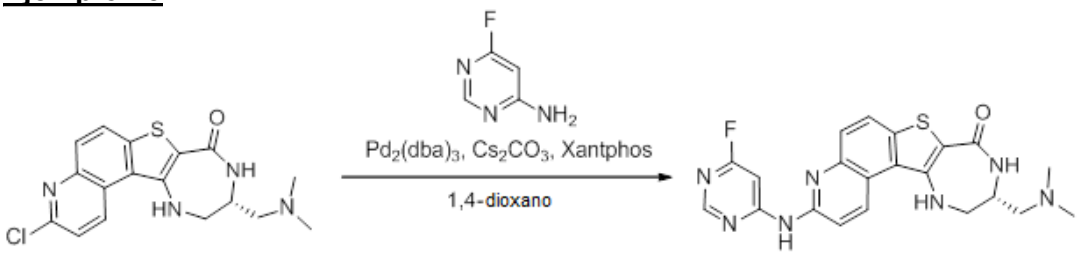


INT–47 **I–28**

Síntesis de (R)–10–(aminometilo)–3–((6–cloropirimidin–4–il)amino)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–28)

[00371] El compuesto titular fue sintetizado de la misma manera que **I–17** sustituyendo 6–cloropirimidin–4–amina por 6–fluoropirimidin–4–amina y (R)–10–(aminometilo)–3–cloro–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–47)** por (S)–3–cloro–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–1)** para producir el compuesto **I–28** en forma de sólido naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2,79–2,80 (m, 1H), 2,98–3,01 (m, 2H), 3,07–3,10 (m, 1H), 3,69–3,79 (m, 2H), 3,82–3,88 (m, 1H), 7,78–7,88 (m, 3H), 8,08–8,10 (m, 2H), 8,45 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,08 (d, *J= 9,1 Hz,* 1H), 10,89 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 426,3.

Ejemplo 78

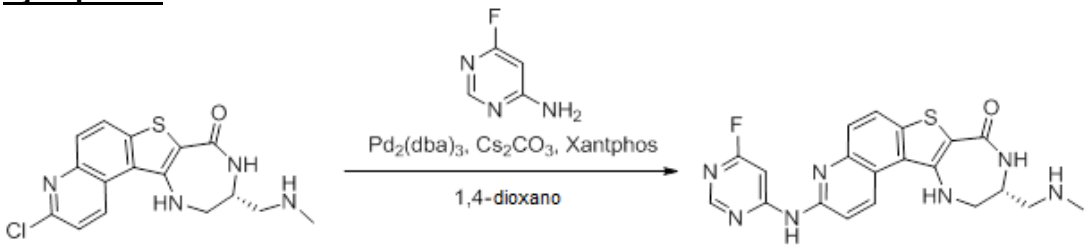


INT–48 **I–31**

Síntesis de (S)–10–((dimetilamino)metilo)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–31)

[00372] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–17** sustituyendo (S)–3–cloro–10–((dimetilamino)metilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–48)** por (S)–3–cloro–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–1)**, para producir el compuesto **I–31** (6,0 mg, 40%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2,25 (s, 3H), 2,52–2,54 (m, 2H), 3,22–3,25 (m, 1H), 3,32–3,35 (m, 1H), 3,55–3,60 (m, 1H), 7,14 (t, *J= 5,6 Hz,* 1H), 7,70 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 7,89 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,19 (d, *J= 8,8 Hz,* 1H), 8,23 (br s, 1H), 9,24 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 347,1.

Ejemplo 79



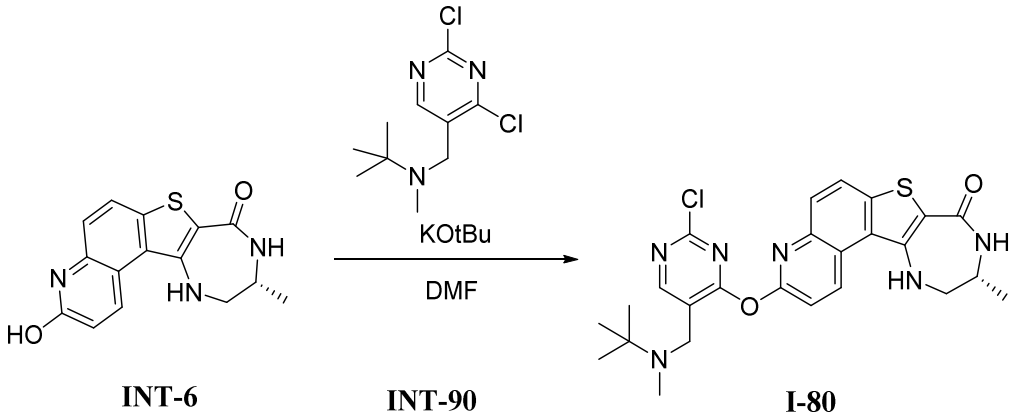
INT–50 **I–35**

Síntesis de (R)–3–((6–fluoropirimidin–4–il)amino)–10–((metiloamino)metilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–35)

[00373] El compuesto titular compuesto fue sintetizado de la misma manera que **I–17** sustituyendo (R)–3–cloro–10–((metiloamino)metilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una **(INT–50)** por (S)–3–cloro–10–(hidroximetilo)–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona **(INT–1)** para producir el compuesto **I–35** (17 mg, 14%) en forma

de sólido marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2,26 (s, 3H), 2,31–2,33 (m, 1H), 2,40–2,50 (m, 1H), 3,22–3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,69 (d, *J=9,0 Hz,* 1H), 7,90 (d, *J=8,8 Hz,* 1H), 8,06 (d, *J= 8,9 Hz,* 1H), 8,17 (d, *J= 9,5 Hz,* 2H), 8,58 (s, 1H), 9,14 (d, *J=9,1 Hz,* 1H), 10,9 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 424,2.

Ejemplo 80



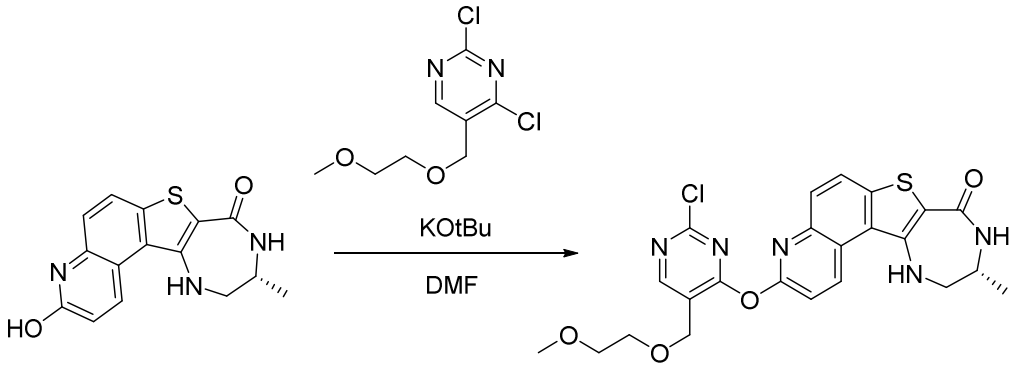
INT-6 **INT-90** **I-80**

Síntesis de (R)–3–((5–((ter–butil(metilo)amino)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–80)

[00374] A una suspensión agitada de **INT–6** (75 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agregó *t*–BuOK (28,1 mg, 0,25 mmol) a 0 °C para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–90** (93,2 mg, 0,4 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (50 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria condujo al producto deseado **I–80** (24 mg, 18%) en forma de sólido amarillo. (400

MHz, DMSO–d6): δ 9,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10–7,11 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,61 (br, 1H), 3,46 (br, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H). MS m/z (M+H): 511,3.

Ejemplo 81



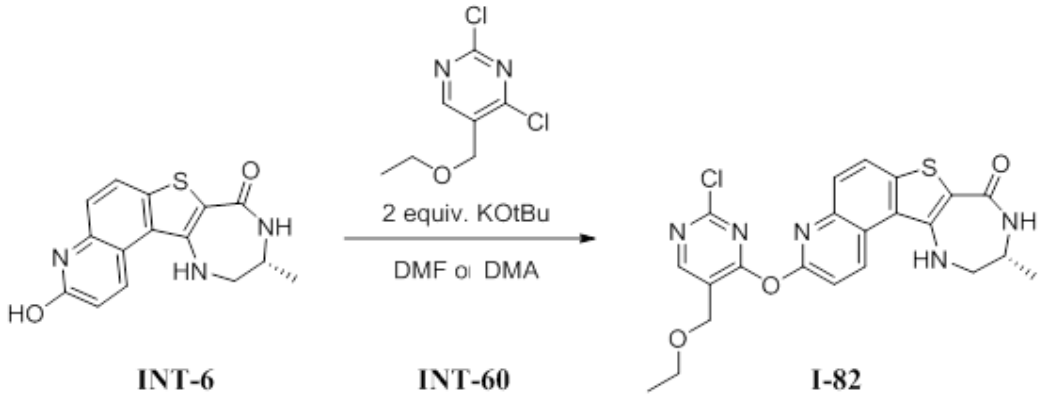
INT-6 **INT-64** **I-81**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((2–metoxietoxi)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–81)

[00375] A un 100 mL matraz de fondo redondo, purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno inerte, se disolvió **T–6** (115,9 mg, 0,39 mmol) en DMF (10 mL). Se agregó lentamente *t*–BuOK (1 M en THF) (0,64 mL, 0,64 mmol) por medio de jeringa a la solución a 0 °C y la reacción cambió a un color marrón. La solución obtenida se agitó durante 20 min a 0 °C. Después de estos 20 min, se agregó **INT–64** (137 mg, 0,58 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas con agitación a 0 °C. La solución obtenida se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó de un día para otro. Mediante LCMS se confirmó la formación del producto deseado. La reacción se concentró hasta su deshidratación y el residuo fue diluido con EtOAc (300 mL) y lavado con 2 x 300 ml agua posteriormente 1 x 300 ml solución de salmuera saturada. El extracto orgánico posteriormente fue deshidratado con sulfato de sodio, se filtró y concentró hasta su deshidratación. El material crudo fue posteriormente purificado mediante cromatografía de columna

(DCM:MeOH = 30:1). Las fracciones deseadas fueron concentradas hasta su deshidratación in vacuo y se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener (**I–81**) (536,7 mg, 28,5%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19–7,16 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,73–3,71 (m, 2H), 3,63–3,61 (m, 1H), 3,55–3,54 (m, 2H), 3,51–3,44 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 500,0.

Ejemplo 82



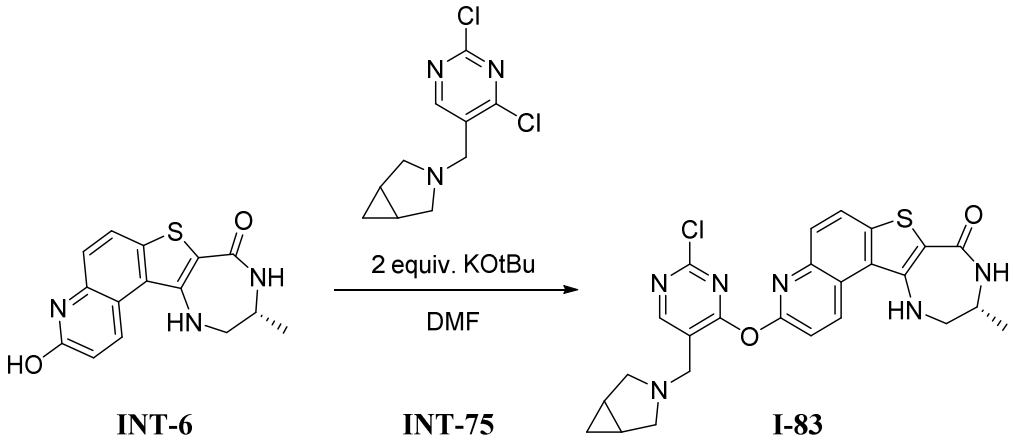
INT-6 **INT-60** **I-82**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(etoximetil)pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–82)

[00376] A una solución **INT–6** (270 mg, 0,9 mmol) en DMA (o DMF) (3,0 mL) se agregó ter–butóxido de potasio (202,4 mg, 1,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. A la mezcla obtenida, se agregó **INT–60** (280,1 mg, 1,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 25 °C durante 30 min. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua (20,0 mL), después de lo cual se formó un sólido. Se filtró el sólido y se deshidrató en vacío para obtener 250 mg. El crudo fue purificado mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) para producir **I–82** (80 mg, 19%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 8,70 (br, 1H), 8,17 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 8,11 (d, *J= 4,0 Hz,* 1H), 7,84 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 7,61 (d, *J*

= *8,8 Hz,* 1H), 7,14 (t, *J* = *4,8 Hz,* 1H), 4,64 (s, 2H), 3,60–3,64 (m, 2H), 3,58 (br, 1H), 1,17–1,20 (m, 6H). MS m/z (M+H): 470,5.

Ejemplo 83



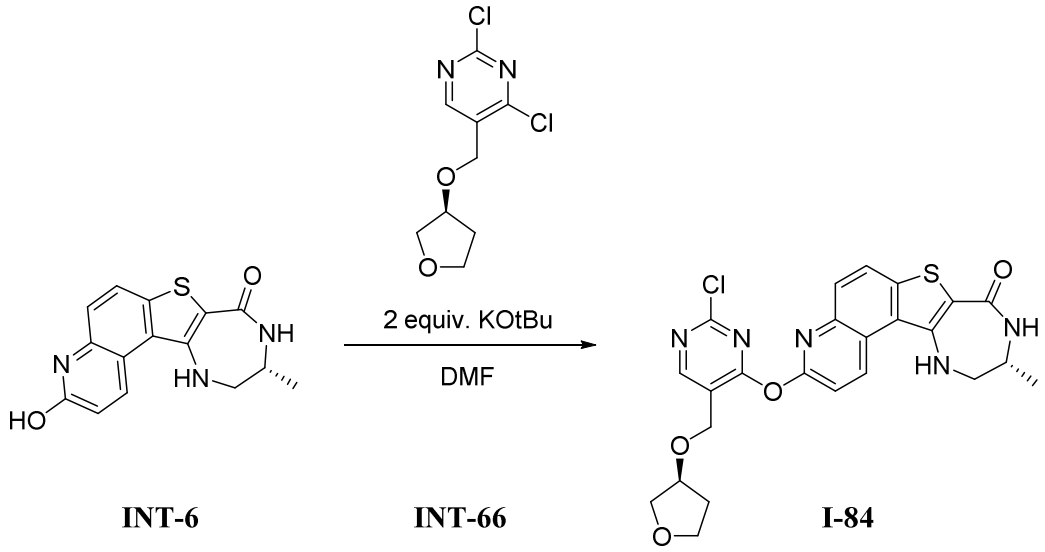
INT-6 **INT-75** **I-83**

Síntesis de ((10R)–3–((5–((3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–83)

[00377] A una suspensión agitada de **INT–6** (130 mg, 0,43 mmol) en DMF anhidro (15 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,87 mL, 0,87 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h a esta temperatura. Se agregó **I–75** (110 mg, 0,45 mmol) en DMF (3 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (30 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria condujo al producto deseado **I–83** (57,7 mg, 26,5%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20–8,14 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18–7,16 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,63–3,43 (m, 3H), 2,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,40–1,38 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),

0,68–0,65 (m, 1H), 0,36–0,29 (m, 1H).

Ejemplo 84



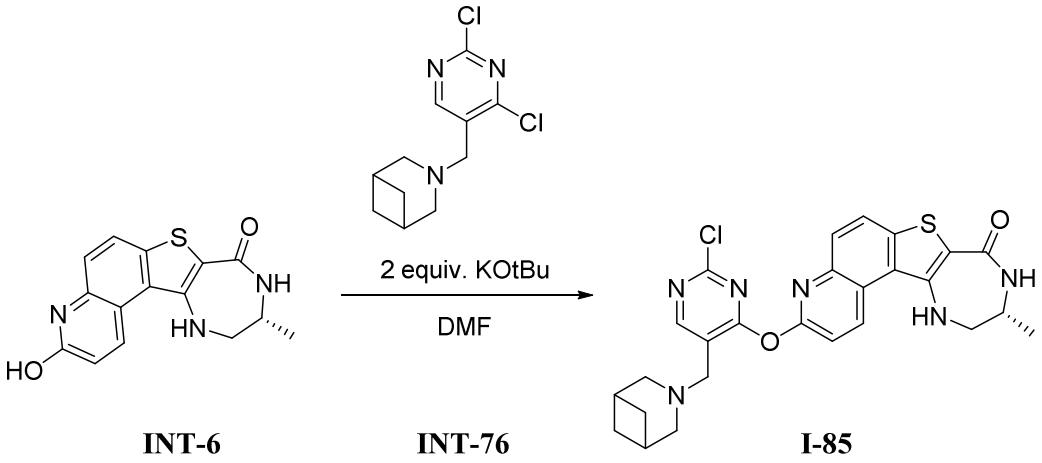
INT-6 **INT-66** **I-84**

Síntesis de ((R)–3–((2–cloro–5–((((S)–tetrahidrofuran–3–il)oxi)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–84)

[00378] A una solución agitada de **INT–6** (207 mg, 0,690 mmol) en DMF (15 mL) se agregó *t*–BuOK (155,19 mg, 1,38 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción durante 10 min. Posteriormente se agregó una solución de **INT–66** (189,47 mg, 0,76 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C y se agitó la reacción a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (30 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria condujo al producto deseado **I–84** (63,3 mg, 18%) en forma de sólido amarillo . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,19–8,12 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16–7,14 (m, 1H), 4,70–4,63 (m, 2H), 4,36–4,32 (m, 1H), 3,80–3,77 (m, 2H), 3,75–3,67 (m, 2H), 3,61–3,60 (m, 1H), 3,47–3,46 (m, 2H), 2,02–1,97

(m, 2H), 1,22–1,17 (m, 3H). MS m/z (M+H): 511,9.

Ejemplo 85

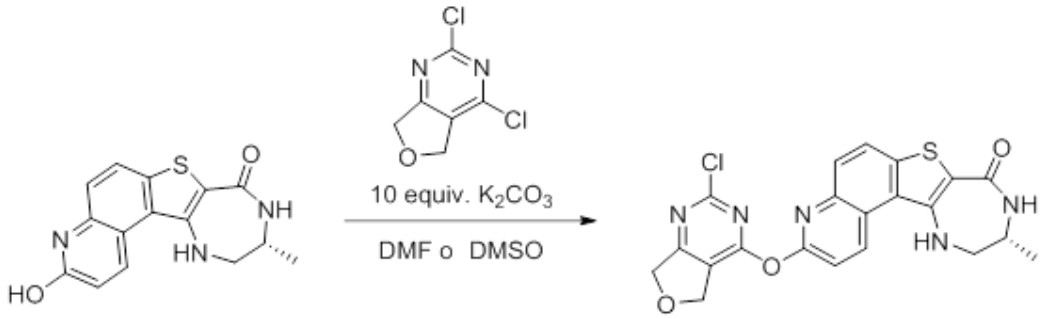


INT-6 **INT-76** **I-85**

Síntesis de (R)–3–((5–((3–azabiciclo[3,1,1]heptan–3–il)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–85)

[00379] A una suspensión agitada **INT–6** (100 mg, 0,33 mmol) en DMF anhidro (10 mL), se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,67 mL, 0,67 mmol) a 0 °C para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h a esta temperatura. Se agregó **INT–76** (110 mg, 0,40 mmol) en DMF (3 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 50 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (30 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria condujo al producto deseado **I–85** (43,7 mg, 24,7%) en forma de sólido amarillo,1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19–8,13 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18–7,15 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,62–3,42 (m, 3H), 2,91 (s, 4H), 2,32–2,30 (m, 2H), 1,97–1,92 (m, 2H), 1,50–1,46 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H).

Ejemplo 86

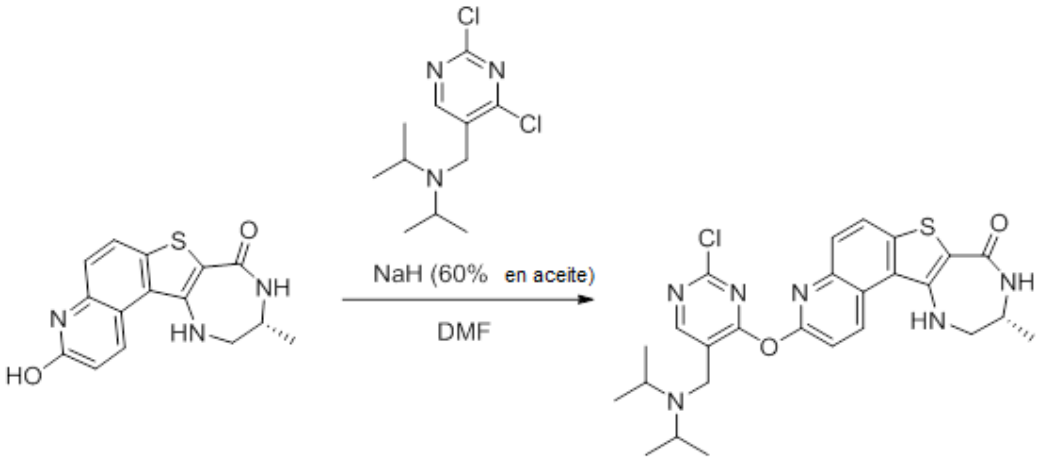


INT-6 **I-86**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5,7–dihidrofuro[3,4–d]pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–86)

[00380] En un vial de 20 mL, se agregó **INT–6** (0,05 g, 0,167 mmol) a 3 mL de DMF seco y sonicado brevemente. A lo anterior, se agregó K_2CO_3 (0,231 g, 1,670 mmol) y se calentó la reacción hasta 90 °C durante 10 min. La reacción fue enfriada posteriormente hasta temperatura ambiente y se agregó 2,4–dicloro–5,7–dihidrofuro[3,4–d]pirimidina (0,055 g, 0,288 mmol) y posteriormente se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Una vez terminada la reacción fue enfriada, se filtró para retirar cualquier carbonato de potasio sin disolver y la mezcla de reacción cruda fue directamente purificada mediante HPLC prep. de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) para producir **I–86** (0,052 g, 0,114 mmol, 68% rendimiento) en forma de sólido amarillo después de su liofilización. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d6*): δ 9,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (br, 1H), 4,98 (s, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 453,8.

Ejemplo 87



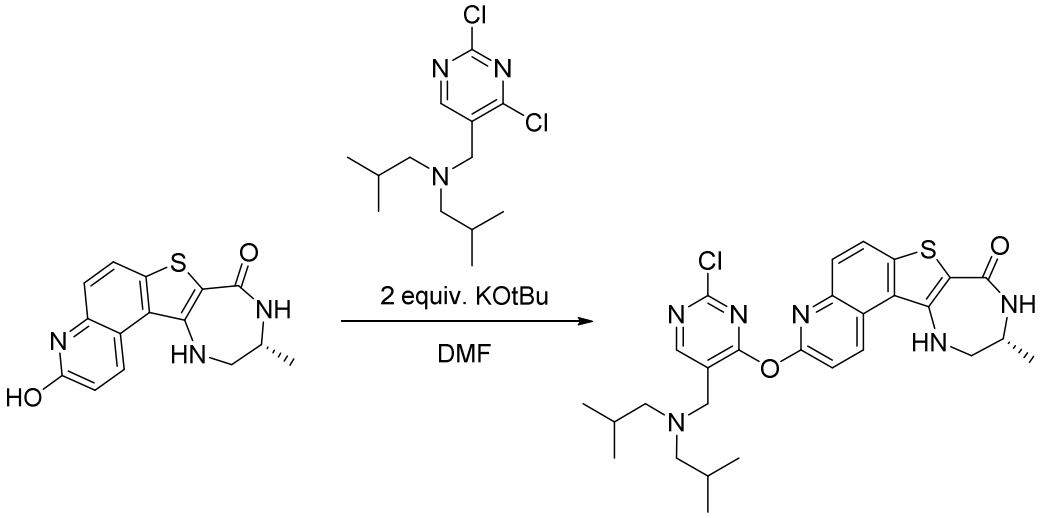
INT–6 **INT–89** **I–87**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((diisopropilamino)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–87)

[00381] A una suspensión de **INT–6** (128 mg, 0,429 mmol) en DMF (3 mL) se agregó a temp. amb. hidruro de sodio (60% en aceite) (20,59 mg, 0,515 mmol). El color de la reacción cambió de amarillo–verde a marrón oscuro y en el transcurso de 10 min la reacción se volvió homogénea. Después de 20 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agregó una solución de **INT–89** (135 mg, 0,515 mmol) en DMF (1,5 mL) en forma de gotas durante 2 min. Se agitó la reacción de un día para otro y a la mañana siguiente la reacción fue enfriada hasta 0 °C, extinguida con NH_4Cl ac. Sat. (~1 mL, inicialmente en forma de gotas, precaución: formación de gas) y agua ~3 mL. Se retiró el baño de enfriamiento y se mantuvo la agitación a temp. amb. durante 10 min para producir una suspensión amarilla. La reacción fue extraída con DCM (5 x 10 mL), una emulsión fue persistente. Los extractos orgánicos fueron filtrados a través de Na_2SO_4 y concentrados. El producto crudo fue purificado mediante HPLC prep (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA). **I–87** (133 mg, 0,253 mmol, 59,0 % rendimiento) fue

obtenido en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 9,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,88 (br, 2H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (br, 1H), 4,51 (d, J = 5,0 Hz, 2H) 3,82 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS m/z (M+H):524,8.

Ejemplo I–88



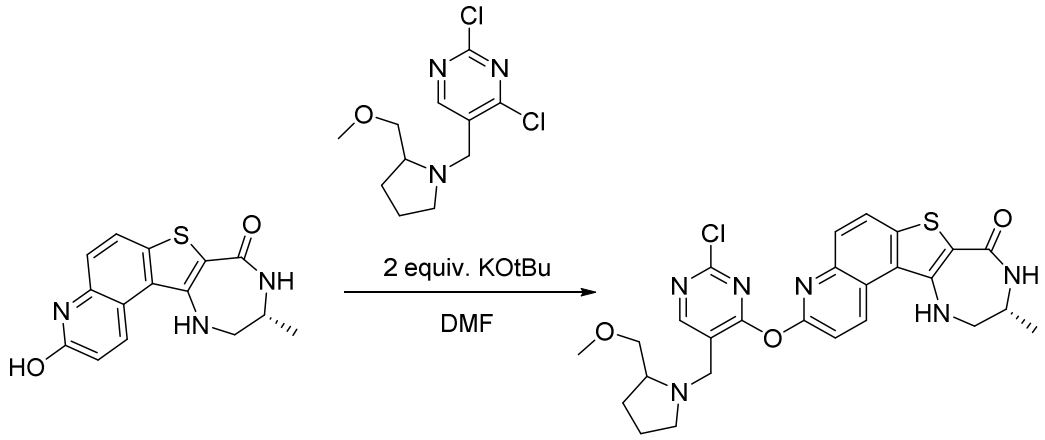
INT–6 **INT–77** **I–88**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((diisobutilamino)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–88)

[00382] A una suspensión agitada de **INT–6** (31,3 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,2 mL, 0,2 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón y la solución obtenida se agitó durante 0,5 h a esta temperatura. *Se* agregó **INT–77** (60,2 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 5 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (10 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación

con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–88** (8,5 mg, 13,8%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19–8,15 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,17–7,15 (m, 1H), 3,66–3,61 (m, 3H), 3,61–3,48 (m, 2H), 2,19–2,17 (m, 4H), 1,84–1,77 (m, 1H), 1,23–1,18 (m, 3H), 0,86–0,82 (m, 12H). MS m/z (M+H): 553,1.

Ejemplo 89



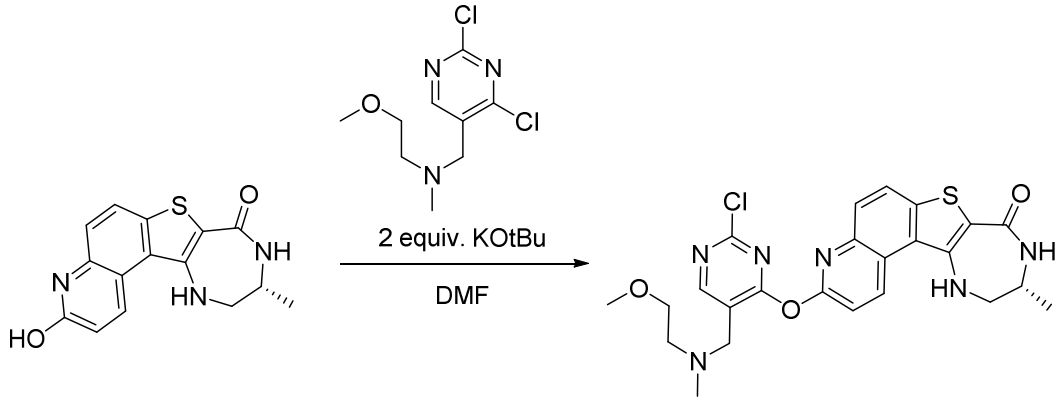
INT–6 **INT–78** **I–89**

Síntesis de (10R)–3–((2–cloro–5–((2–(metoximetil)pirirolidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–89)

[00383] A una suspensión agitada de **INT–6** (100 mg, 0,3 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,7 mL, 0,7 mmol) a 0 °C, en forma de gotas, para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 10 min adicionales a temperatura ambiente. Se agregó **INT–78** (184 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la

deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–89** (72,5 mg, 38,6%) en forma de mezcla 1:1 de diastereómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 9,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,70(s, 1H), 8,25 – 8,09 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,52 – 3,34 (m, 3H), 3,30 – 3,17 (m, 4H), 3,10–2,95 (m, 1H), 2,90–2,75 (m, 1H), 2,50–2,25 (m, 1H), 2,00–1,80 (m, 1H), 1,75–1,59 (m, 2H),1,57–1,40 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 539,2.

Ejemplo 90



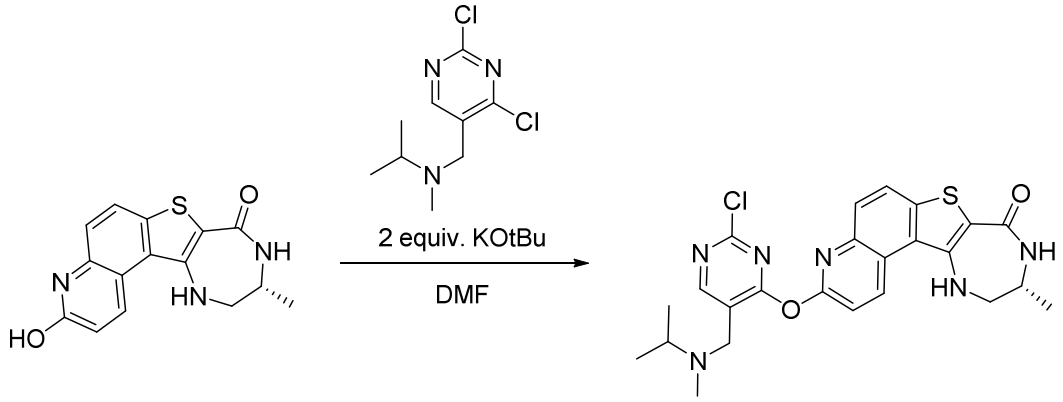
INT–6 **INT–79** **I–90**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((2–metoxietilo)(metilo)amino)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–90)

[00384] A una suspensión agitada de **INT–6** (72 mg, 0,24 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,48 mL, 0,48 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–79** (120 mg, 0,48 mmol) en DMF (1 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada fue lavada

con salmuera (50 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–90** (36,9 mg, 28,4%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,19–8,13 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,17–7,13 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,51–3,49(m, 1H), 3,48–3,46 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,74–2,59 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 513,0.

Ejemplo 91



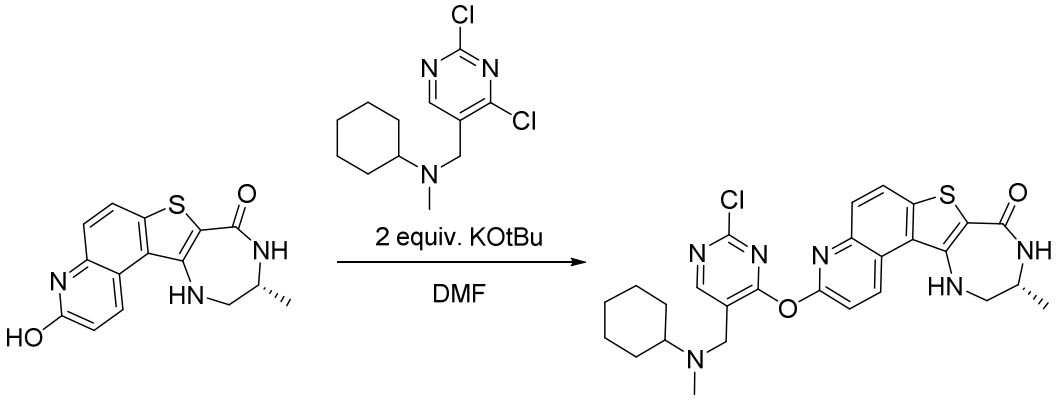
INT–6 **INT–70** **I–91**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((isopropil(metilo)amino)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–91)

[00385] A una suspensión agitada de **INT–6** (39,9 mg, 0,13 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,26 mL, 0,26 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–70** (62 mg, 0,26 mmol) en DMF (1 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL) y la capa orgánica fue

separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–91** (19 mg, 29%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19–8,14 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,17–7,15 (m, 1H), 3,65–3,61 (m, 3H), 3,48–3,46 (m, 2H), 2,94–2,87 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS m/z (M+H): 497,0.

Ejemplo 92



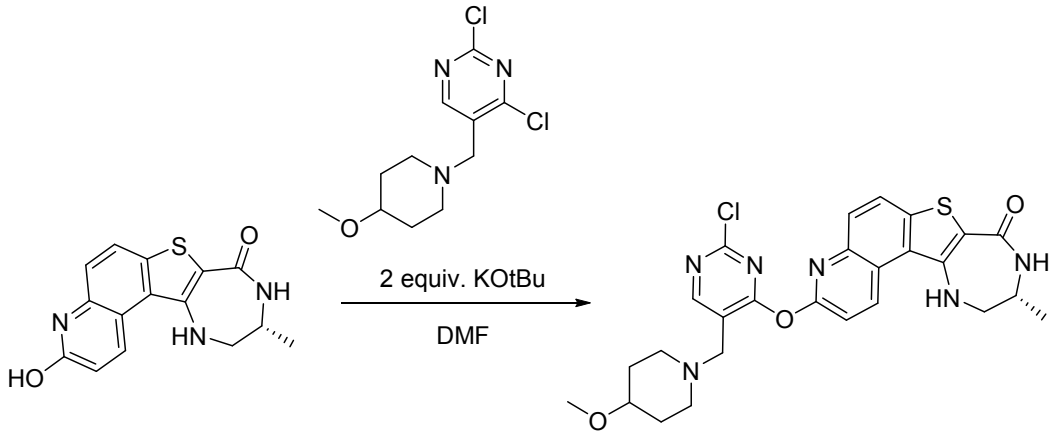
INT–6 **INT–72** **I–92**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((ciclohexil(metilo)amino)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–92)

[00386] A una suspensión agitada de **INT–6** (198 mg, 0,66 mmol) en DMF anhidra (15 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 1,3 mL, 1,32 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón y la solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–72** (199,5 mg, 0,73 mmol) en DMF (5 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (50 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la

deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria condujo al producto deseado **I–92** (19,4 mg, 9,7%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,19–8,14 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz ,1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18–7,15 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,62–3,61 (m, 1H), 3,48–3,47 (m, 2H), 2,46–2,44 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,81–1,71 (m, 4H), 1,32–1,15 (m, 9H). MS m/z (M+H): 537,4.

Ejemplo 93



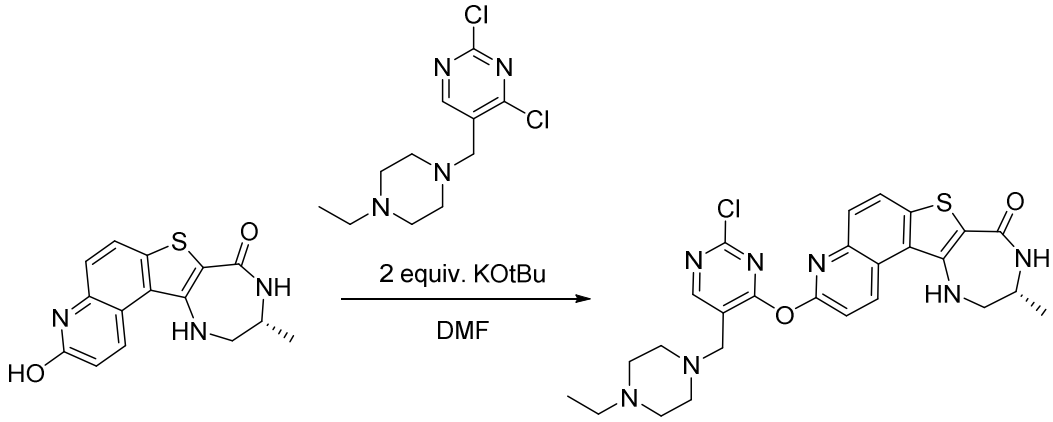
INT–6 **INT–73** **I–93**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((4–metoxipiperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–93)

[00387] A una suspensión agitada de **INT–6** (90 mg, 0,3 mmol) en DMF anhidra (9 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,6 mL, 0,6 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón y la solución obtenida fue agitada durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–73** (166,1 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL); la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas

combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–93** (43,5 mg, 26,2%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19–8,14 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,18–7,15 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61–3,46 (m, 2H), 3,22–3,15 (m, 4H), 2,77–2,75 (m, 2H), 2,27–2,20 (m, 2H), 1,86–1,72 (m, 2H), 1,51–1,40 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 539,0.

Ejemplo 94



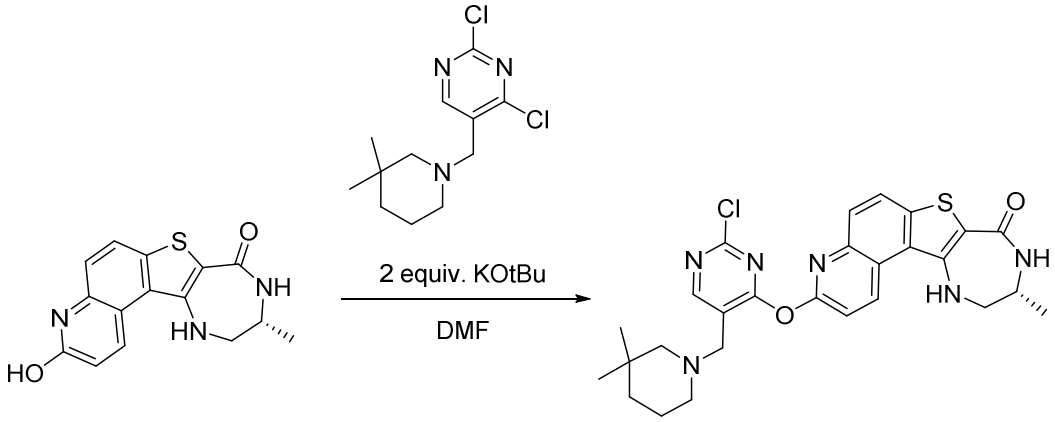
INT–6 **INT–74** **I–94**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((4–etilopiperazin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–94)

[00388] A una suspensión agitada de **INT–6** (80 mg, 0,27 mmol) en DMF anhidro (8 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,54 mL, 0,54 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón y la solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–74** (147,1 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue

extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–94** (38,9 mg, 26,7%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,20–8,14 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,18–7,16 (m, 1H), 3,66–3,62 (m, 2H), 3,47–3,45 (m, 2H), 2,49–2,27 (m, 10H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (br s, 3H). MS m/z (M+H): 538,1.

Ejemplo 95



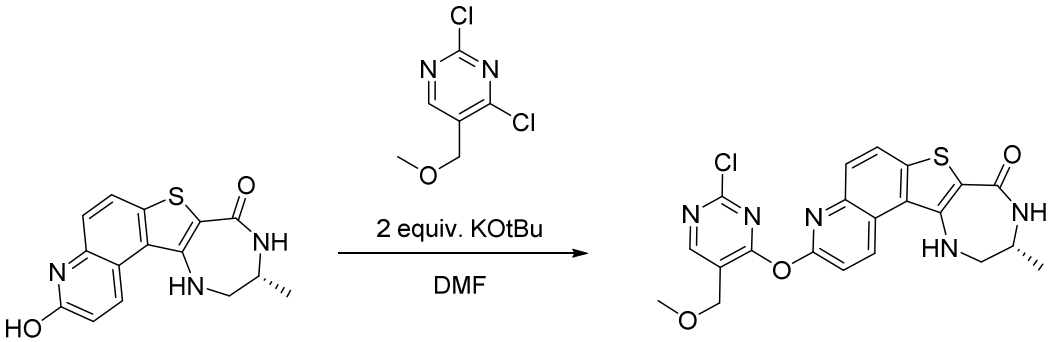
INT–6 **INT–80** **I–95**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((3,3–dimetilpiperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–95)

[00389] A una suspensión agitada de **INT–6** (115 mg, 0,38 mmol) en DMF anhidro (15 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,76 mL, 0,76 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–80** (115,8 mg, 0,42 mmol) en DMF (5 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa

acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–95** (33,5 mg, 29,1%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,17–8,12 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,15–7,13 (m, 1H), 3,60–3,58 (m, 3H), 3,58–3,41 (m, 2H), 2,39–2,31 (m, 2H), 2,14–2,06 (m, 2H) , 1,56–1,52 (m, 2H), 1,20–1,13 (m, 5H), 0,90 (s, 6H). MS m/z (M+H): 537,0.

Ejemplo 96



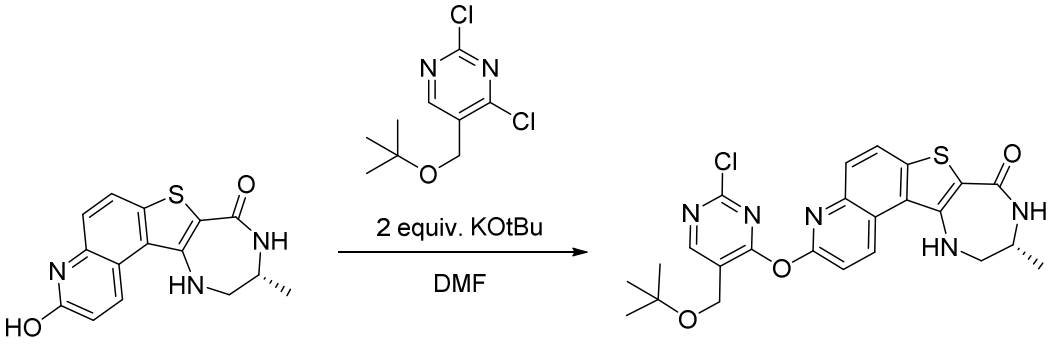
INT–6 **INT–63** **I–96**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(metoximetil)pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–96)

[00390] A una suspensión agitada de **INT–6** (203,3 mg, 0,68 mmol) en DMF anhidro (17 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 1,36 mL, 1,36 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida fue agitada durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–63** (262,2 mg, 1,36 mmol) en DMF (3 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (40 mL) y agua (50 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las capas orgánicas

combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–96** (110,4 mg, 35,5%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 9,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,62 – 3,61 (m, 1H), 3,51 – 3,47 (m, 2H) , 3,42 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 455,9.

Ejemplo 97



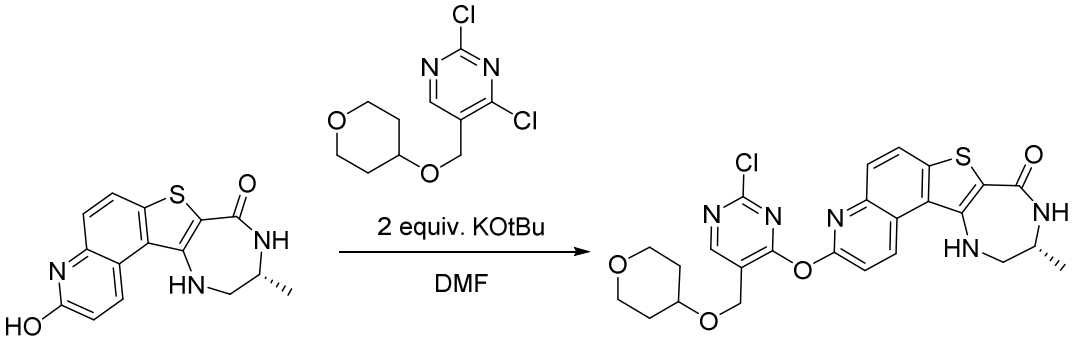
INT–6 **INT–56** **I–97**

Síntesis de (R)–3–((5–(ter–butoximetilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–97)

[00391] A una solución agitada de **INT–6** (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (10 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,7 mL, 0,7 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón que se agitó durante 10 min. Se agregó **INT–56** (157 mg, 0,7 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión

reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–97** (70,4 mg, 42,2%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,21–8,10 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17–7,14 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,70–3,55 (m, 1H), 3,54–3,38 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 498,1.

Ejemplo 98



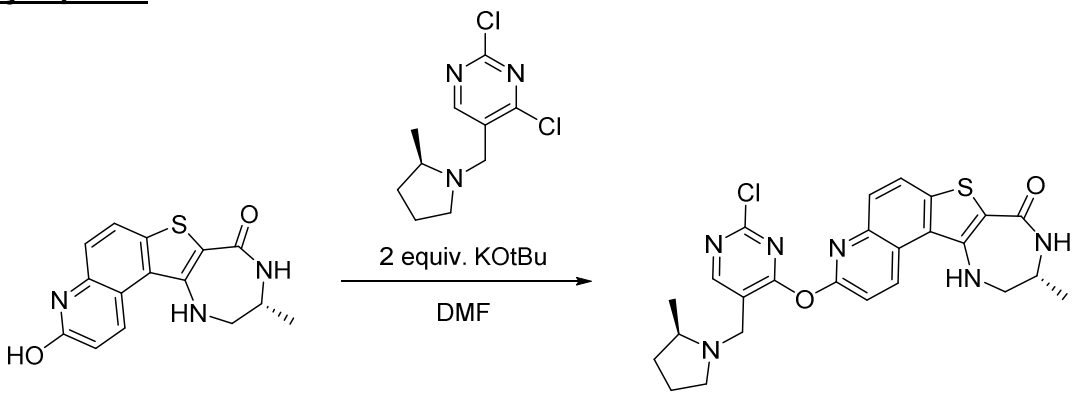
INT–6 **INT–67** **I–98**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((tetrahidro–2H–piran–4–il)oxi)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–98)

[00392] A una suspensión agitada de **INT–6** (170 mg, 0,57 mmol) en DMF anhidro (17 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 1,14 mL, 1,14 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–67** (179,3 mg, 0,68 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (40 mL) y agua (50 mL); la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4; se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–98** (78,9 mg, 26,1%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,37 (d, J =

9,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20–8,14 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,18–7,16 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,86–3,81 (m, 2H), 3,74–3,70 (m, 1H), 3,63–3,61 (m, 1H), 3,49–3,47 (m, 2H), 3,38–3,34 (m, 2H), 1,96–1,92 (m, 2H), 1,55–1,46 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 526,2.

Ejemplo 99



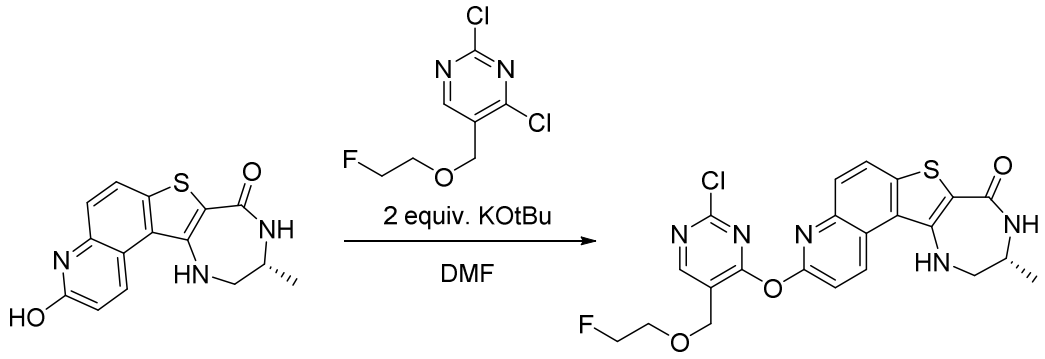
INT–6 **INT–81** **I–99**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((R)–2–metilpirrolidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–99)

[00393] A una solución agitada de **INT–6** (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (10 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,7 mL, 0,7 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón y se agitó la reacción durante 10 min. Se agregó **INT–81** (90 mg, 0,4 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó la reacción 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (50 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–99** (16,5 mg, 9,3%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23–8,09 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H),

7,68–7,55 (m, 1H), 7,20–7,10 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,70–3,55 (m, 1H), 3,54–3,38 (m, 3H), 3,05–2,90 (m, 1H), 2,56–2,50 (m, 1H), 2,30–2,15 (m, 1H), 2,00–1,85 (m, 1H), 1,70–1,55 (m, 2H), 1,40–1,22 (m, 1H),1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 509,1.

Ejemplo 100



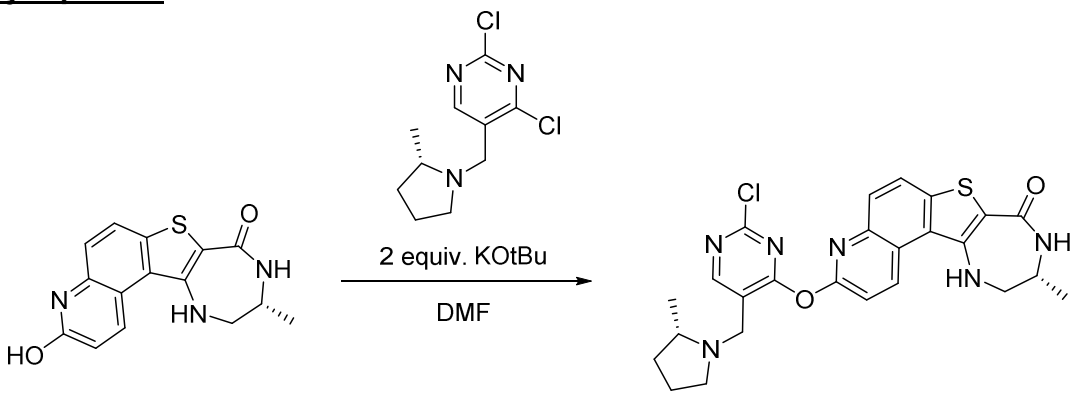
INT–6 **INT–65** **I–100**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((2–fluoroetoxi)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–100)

[00394] A una suspensión agitada de **INT–6** (444.mg, 1,48 mmol) en DMF anhidra (40 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 3 mL, 3 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La obtenida solución se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–65** (400,6 mg, 1,8 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó la reacción de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (60 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (60 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–100** (187,5 mg, 25,9%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21–8,11 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H),

7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,18–7,14 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,70 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,80 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,62–3,46 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 488,0.

Ejemplo 101



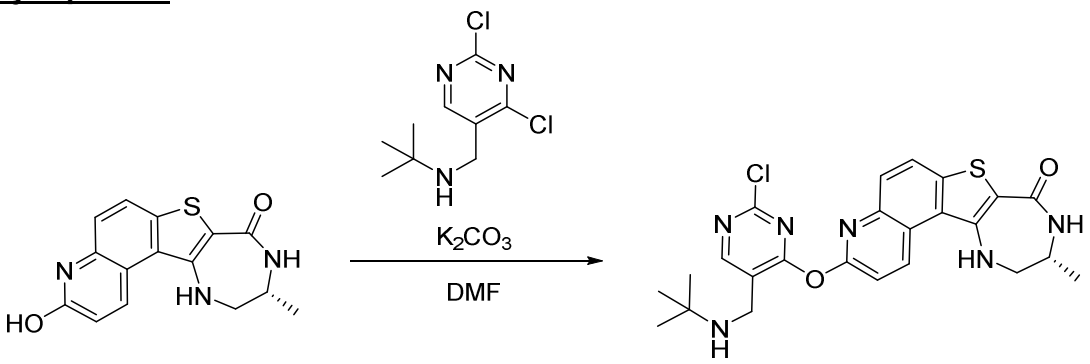
INT–6 **INT–82** **I–101**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((S)–2–metilpirrolidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–101)

[00395] A una solución agitada de **INT–6** (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (10 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,7 mL, 0,7 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón y se agitó la reacción durante 10 min. Se agregó **INT–82** (164 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (40 mL); la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–101** (32,0 mg, 18,1%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23–8,09 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68–7,55 (m, 1H), 7,20–7,10 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,68–3,55 (m, 1H), 3,54–

3,37 (m, 3H), 3,05–2,90 (m, 1H), 2,56–2,50(m, 1H),2,30–2,15 (m, 1H), 2,00–1,85 (m, 1H), 1,71–1,55 (m, 2H), 1,40–1,22 (m, 1H),1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 509,1.

Ejemplo 102

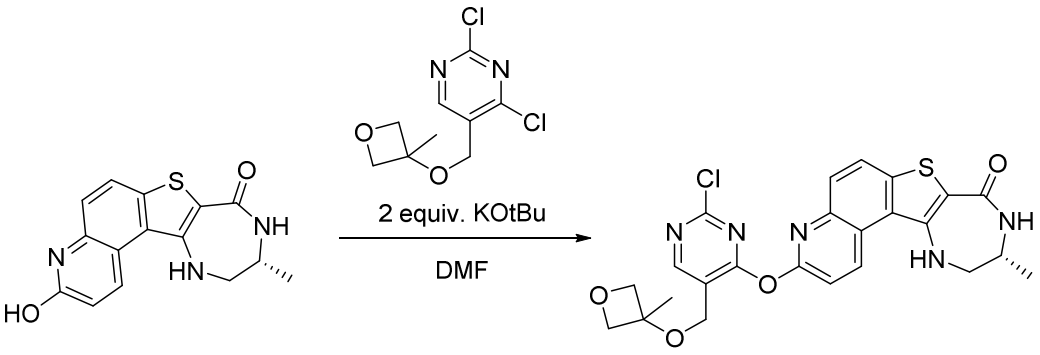


INT–6 **INT–88** **I–102**

Síntesis de (R)–3–((5–((ter–butilamino)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–102)

[00396] A una suspensión de **INT–6** (77 mg, 0,256 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio (283 mg, 2,050 mmol). La mezcla fue desgasificada mediante evacuación y rellenada con N_2 (3x). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 10 min, y posteriormente se agregó una solución de **INT–88** (78 mg, 0,333 mmol) en DMF (2 mL) por medio de jeringa. Después de 1h a 90 °C la reacción terminó. La mezcla de reacción se filtró y diluyó con agua y la masa de reacción completa fue purificada directamente mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) para producir **I–102** (136 mg, 0,223 mmol, 87% rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,96 (br, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (br, 1H), 4,36 (br, 2H) 3,80–3,48 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 497,1.

Ejemplo 103

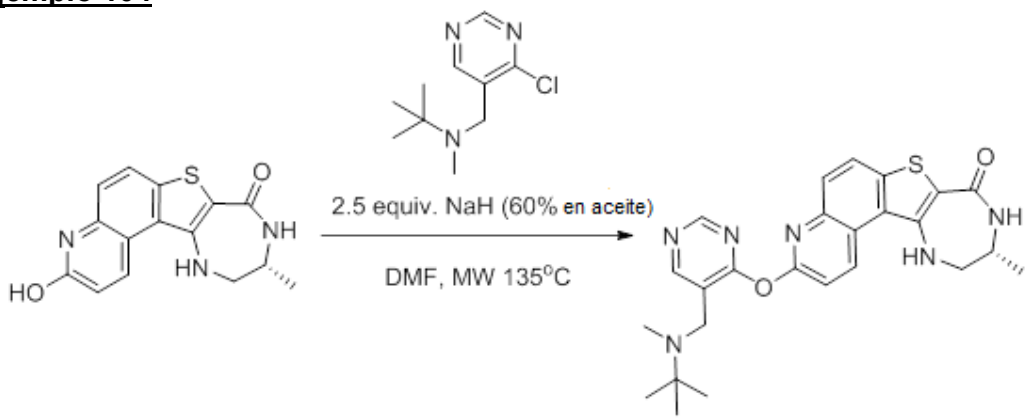


INT–6 **INT–61** **I–103**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((3–metiloxetan–3–il)oxi)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–103)

[00397] A una suspensión agitada de **INT–6** (251 mg, 0,84 mmol) en DMF anhidra (15 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 1,68 mL, 1,68 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón y la solución obtenida fue agitada durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–61** (190 mg, 0,76 mmol) en DMF (5 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–103** (53,1 mg, 27,9%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 9,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,21–8,13 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,18–7,15 (m, 1H), 4,67–4,65 (m, 4H), 4,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62–3,61 (m, 1H), 3,47–3,46 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,24–1,18 (m, 3H). MS m/z (M+H): 512,1.

Ejemplo 104

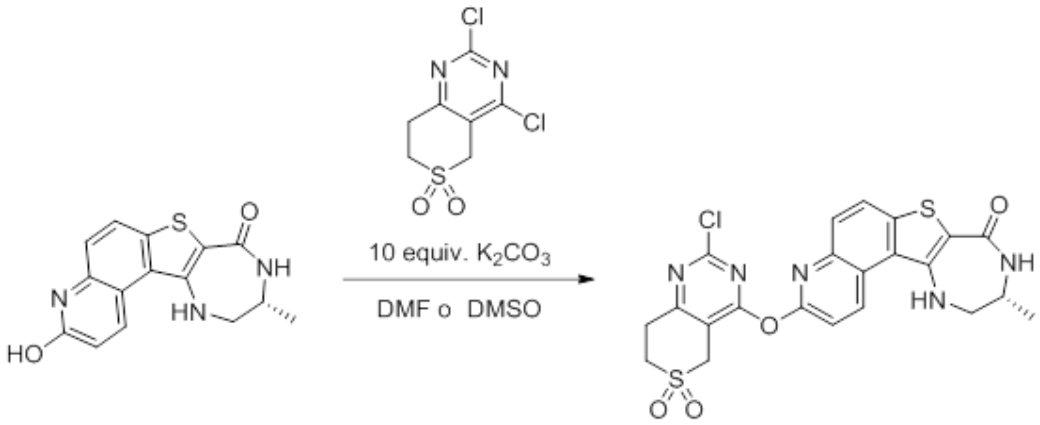


INT–6 **INT–58** **I–104**

Síntesis de (R)–3–((5–((ter–butil(metilo)amino)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–104)

[00398] A una solución agitada de **INT–6** (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (10 mL) se agregó NaH (33 mg, 0,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante 2h. Se agregó **INT–58** (86 mg, 0,4 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y posteriormente se calentó hasta 135 °C durante 70 min con radiación de microondas. La mezcla de reacción fue enfriada y dividida entre acetato de etilo (50 mL) y agua (40 mL); la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL), se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) produjo **I–104** (21,4 mg, 13,3%) en forma de sólido amarillo, 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,20–8,09 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13–7,11 (m, 1H), 3,70–3,52 (m, 3H), 3,50–3,38 (s, 2H), 2,25–2,13 (m, 5H), 1,90–1,75 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS m/z (M+H): 477,2.

Ejemplo 105

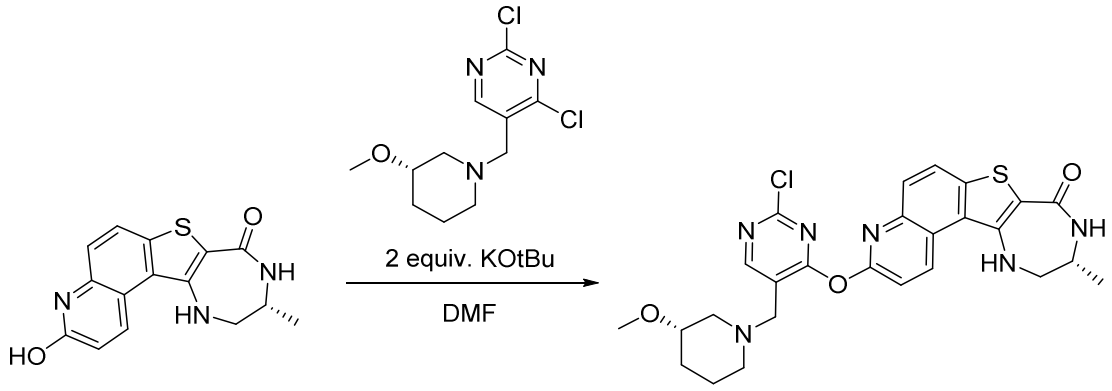


INT–6 **I–105**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–6,6–dioxido–7,8–dihidro–5H–tiopirano[4,3–d]pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–105)

[00399] Se suspendió **INT–6** (50 mg, 0,167 mmol) en 10 mL de DMF seca y el recipiente se enjuagó con nitrógeno. Se agregó carbonato de potasio (0,231 g, 1,670 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 10 min. A esta mezcla, se agregó 2,4–dicloro–7,8–dihidro–5H–tiopirano[4,3–d]pirimidina 6,6–dióxido (51 mg, 0,200 mmol) y se agitó la reacción 1 hora adicional a 90 °C. Se consideró terminada la reacción con ayuda de LC/MS, se vertió en NH_4Cl saturado (ac.) y extraída 3 x con DCM. Se deshidrató DCM con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo fue posteriormente purificado mediante HPLC de fase inversa para producir **I–105** (4 mg, 7,75 µmol, 4,64 % rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 516,0.

Ejemplo 106



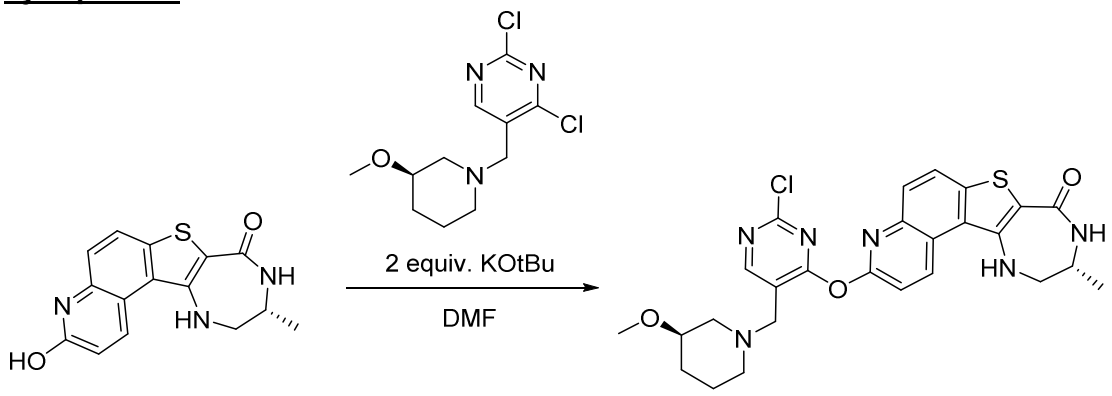
INT–6 **INT–85** **I–106**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((S)–3–metoxipiperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–106)

[00400] A una suspensión de **INT–6** (90 mg, 0,3 mmol) en DMF anhidra (9 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,6 mL, 0,6 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–85**(166 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–106** (4,0 mg, 2,5%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,17–8,12 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16–7,14 (m, 1H), 3,66–3,52 (m, 3H), 3,47–3,44 (m, 2H), 3,23–3,20 (m, 4H), 2,98–2,95

(m, 1H), 2,70–2,67 (m, 1H), 2,11–2,06 (m, 1H), 2,01–1,96 (m, 1H) , 1,86–1,89 (m, 1H) , 1,67–1,62 (m, 1H) , 1,45–1,36 (m, 1H), 1,21–1,12 (m, 4H). MS m/z (M+H): 539,2.

Ejemplo 107



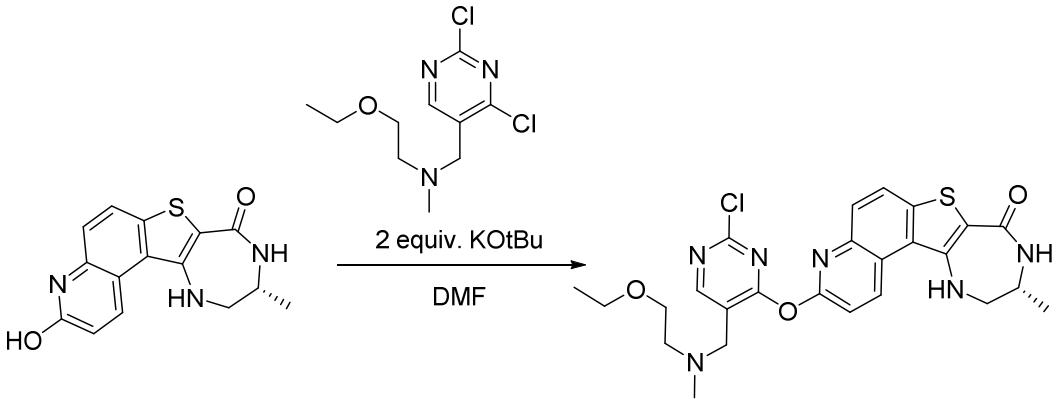
INT–6 **INT–86** **I–107**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((R)–3–metoxipiperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–107)

[00401] A una suspensión agitada de **INT–6** (90 mg, 0,3 mmol) en DMF anhidro(9 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,6 mL, 0,6 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La obtenida solución se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–86** (166 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–107** (56,3 mg, 33,6%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H),

8,68 (s, 1H), 8,17–8,12 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16–7,14 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,62–3,57 (m, 3H), 3,47–3,44 (m, 2H), 3,23–3,20 (m, 4H), 2,98–2,95 (m, 1H), 2,70–2,67 (m, 1H), 2,11–2,06 (m, 1H), 2,01–1,96 (m, 1H) , 1,86–1,89 (m, 1H) , 1,67–1,62 (m, 1H) , 1,45–1,36 (m, 1H), 1,21–1,12 (m, 4H). MS m/z (M+H): 539,1.

Ejemplo 108



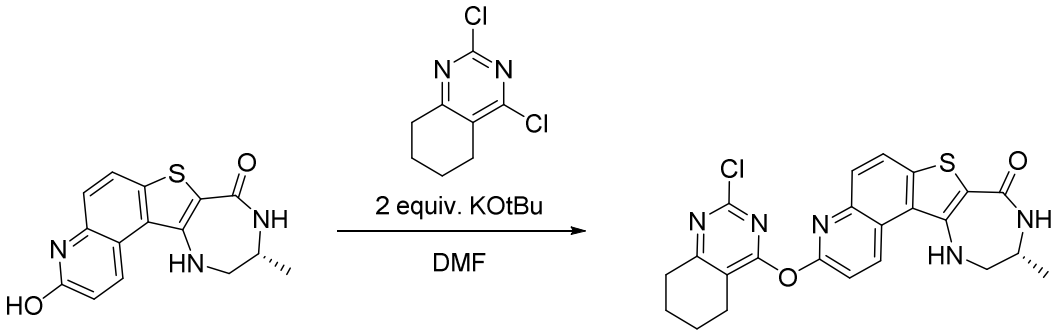
INT–6 **INT–87** **I–108**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((2–etoxietilo)(metilo)amino)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–108)

[00402] A una suspensión agitada de **INT–6** (400 mg, 1,34 mmol) en DMF anhidra(35 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 2,67 mL, 2,67 mmol) a 0 °C para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante un tiempo adicional de 0,5 h a esta temperatura. Se agregó **INT–87** (271,4 mg, 1,34 mmol) en DMF (5 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó la reacción de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–108** (36,9 mg,

13,6%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,17–8,11 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16–7,13 (m, 1H), 3,60–3,59 (m, 1H), 3,50–3,40 (m, 2H), 2,80–2,79 (m, 2H), 2,74–2,71 (m, 2H), 1,84–1,83 (m, 4H), 1,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 466,0.

Ejemplo 109



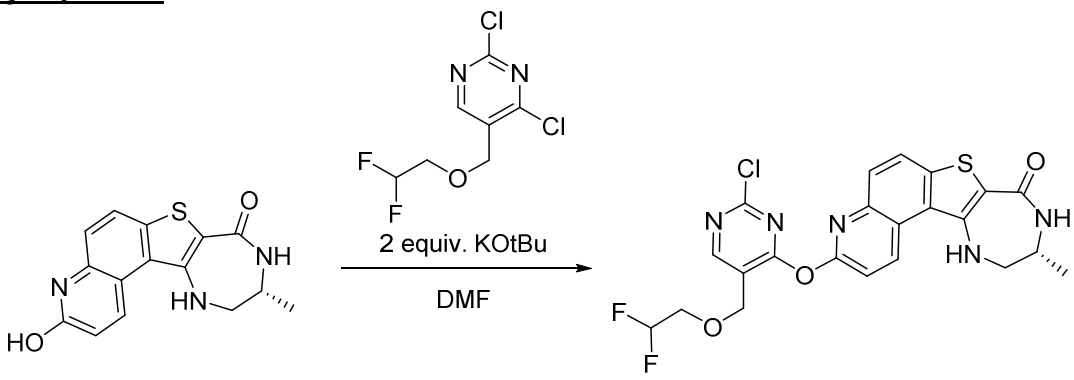
INT–6 **I–109**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5,6,7,8–tetrahidroquinazolin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–109)

[00403] A una suspensión agitada de **INT–6** (339 mg, 1,13 mmol) en DMF anhidra (25 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 2,26 mL, 2,26 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La obtenida solución se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó 2,4–dicloro–5,6,7,8–tetrahidroquinazolina (299,1 mg, 1,13 mmol) en DMF (5 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó la reacción de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–109** (87,4 mg, 29,2%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,18–8,11 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H) , 7,10–7,20 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,60–3,50 (m, 1H), 3,52–3,36 (m, 6H), 2,63–2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 527,0.

Ejemplo 110



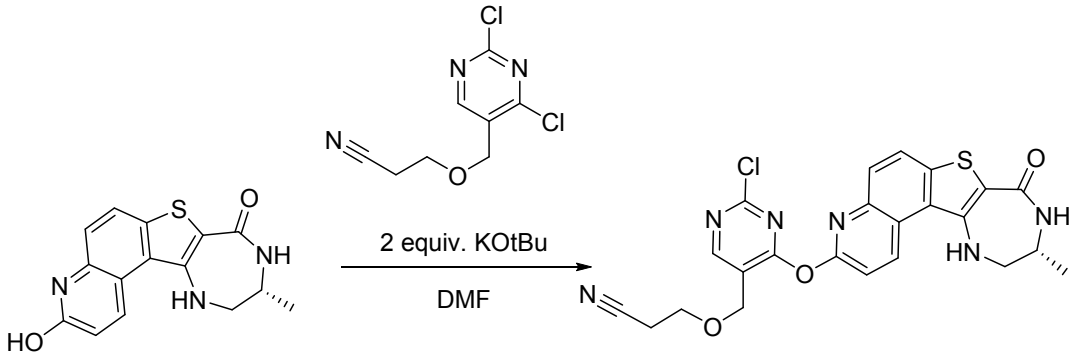
INT–6 **INT–62** **I–110**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((2,2–difluoroetoxi)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–110)

[00404] A una suspensión agitada de **INT–6** (154,4 mg, 0,52 mmol) en DMF anhidra (30 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,5 mL, 0,88 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–62** (150,4 mg, 0,62 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó la reacción de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (40 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–110** (70,0 mg, 26,8%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–

d_6): δ 9,37 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (br t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,45–6,42 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,96–3,84 (m, 2H), 3,65–3,56 (m, 1H), 3,47 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 506,0.

Ejemplo 111



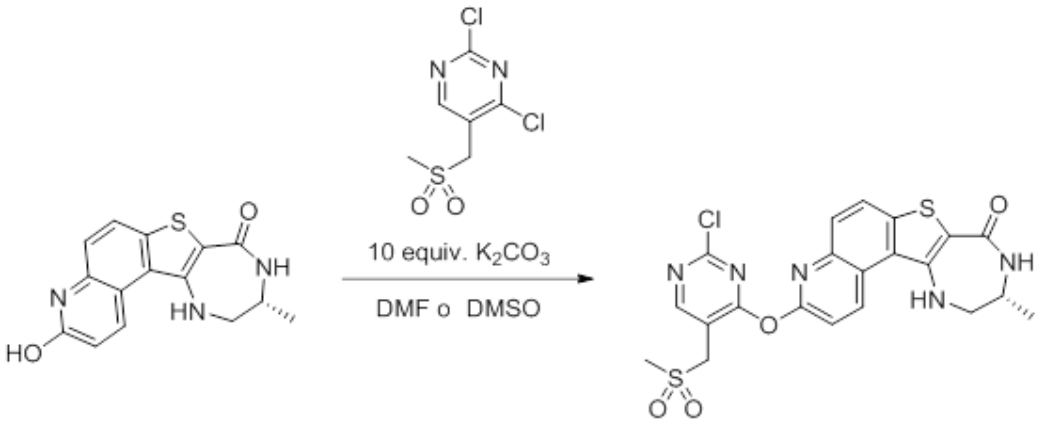
INT–6 **INT–68** **I–111**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–4–((10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)oxi)pirimidin–5–il)metoxi)propanenitrilo (I–111)

[00405] A una suspensión agitada de **INT–6** (120 mg, 0,4 mmol) en DMF anhidra (12 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,8 mL, 0,8 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–68** (186 mg, 0,8 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó la reacción de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–111** (55,9 mg, 27,6%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19–8,12 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d,

J = 9,0 Hz, 1H), 7,16–7,14 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,77 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H)), 3,60–3,59 (m, 1H), 3,49–3,45 (m, 2H), 2,88–2,85 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 495,1.

Ejemplo 112

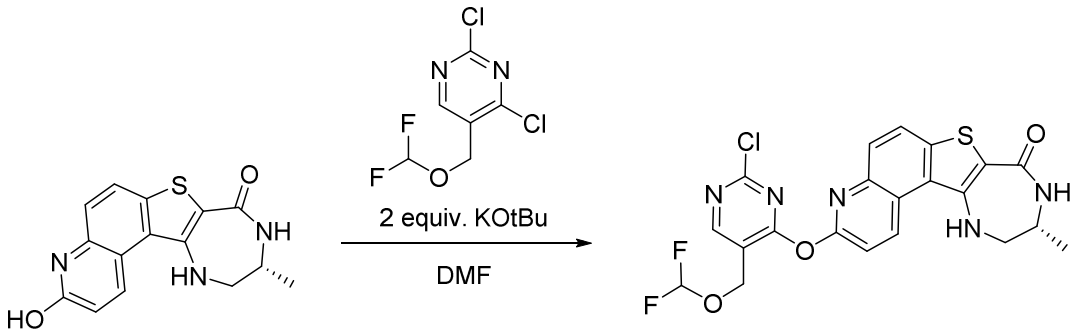


INT–6 **INT–54** **I–112**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((metilsulfonil)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–112)

[00406] Se disolvió **INT–6** (0,207 g, 0,692 mmol) en 2 mL de DMF seco y se agregó K_2CO_3 (0,956 g, 6,92 mmol). La reacción se calentó hasta 90 °C durante 5 min, enfriada y se agregó **INT–54** (0,250 g, 1,038 mmol) en DMSO. Se agitó la reacción a 90 °C durante 3 h tiempo suficiente para completar la reacción. Se enfrió la reacción y la base excedente se filtró. La mezcla cruda de reacción fue purificada mediante HPLC de fase inversa para producir **I–112** (0,105 g, 0,208 mmol, 30 % rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 504,0.

Ejemplo 113

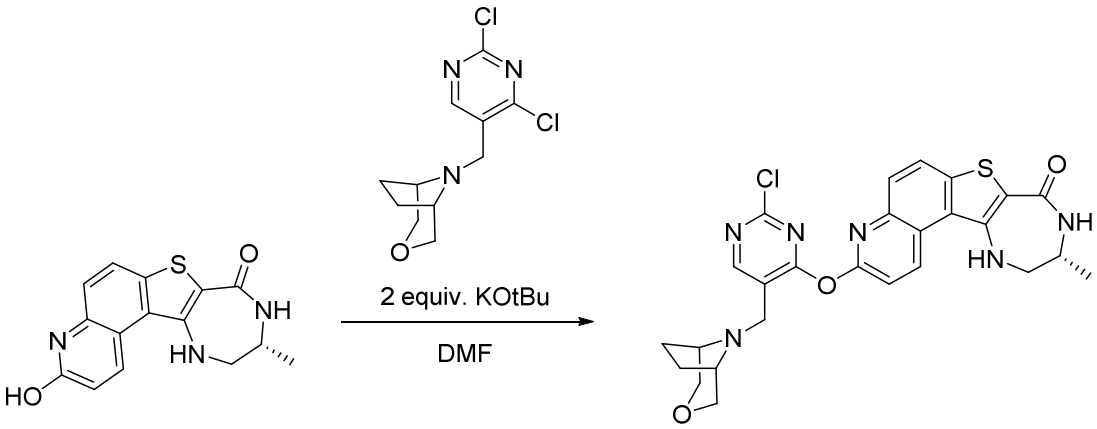


INT–6 **INT–55** **I–113**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((difluorometoxi)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–113)

[00407] A una suspensión agitada de **INT–6** (109,0 mg, 0,36 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,62 mL, 0,62 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La obtenida solución se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–55** (100,1 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó la reacción de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Se pasó el crudo por gel de sílice (DCM/MeOH 30:1) para producir **I–113** (13,4 mg, 7,48%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18–8,09 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13–6,62 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,57–3,56 (m, 1H), 3,50–3,49 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 492,2.

Ejemplo 114

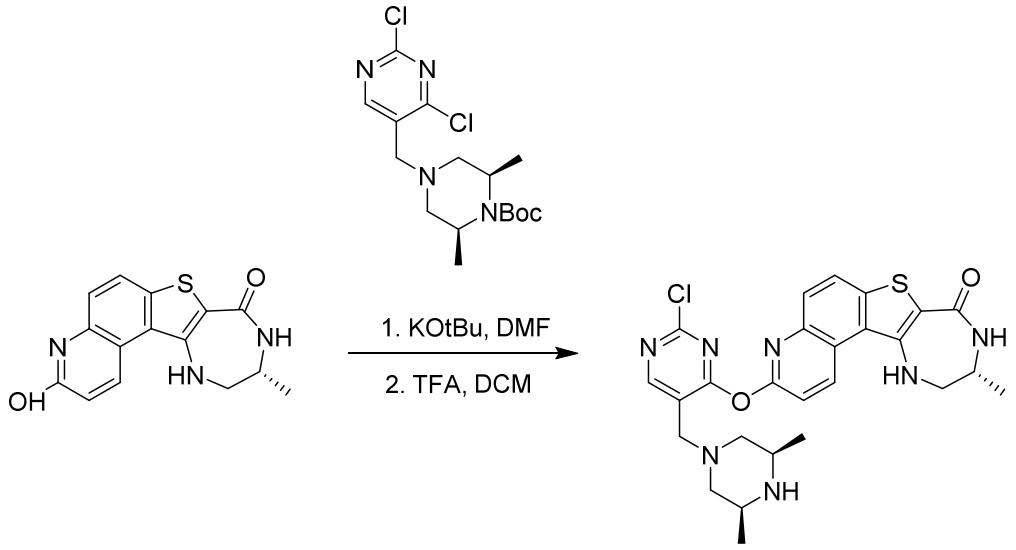


INT–6 **INT–83** **I–114**

Síntesis de (R)–3–((5–((3–oxa–8–azabiciclo[3,2,1]octan–8–il)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–114)

[00408] A una suspensión agitada de **INT–6** (120,0 mg, 0,40 mmol) en DMF anhidra (12 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,8 mL, 0,8 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–83** (131,9 mg, 0,48 mmol) en DMF (3 mL) en forma de gotas a la solución anterior y la reacción se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (80 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–114** (40,9 mg, 19%) en forma de mezcla de diastereómeros. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15–8,08 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,12–7,09 (m, 1H), 3,58–3,54 (m, 5H), 3,45–3,39 (m, 4H), 3,11–3,09 (m, 2H), 1,94–1,90 (m, 2H), 1,76–1,72 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 537,0.

Ejemplo 115



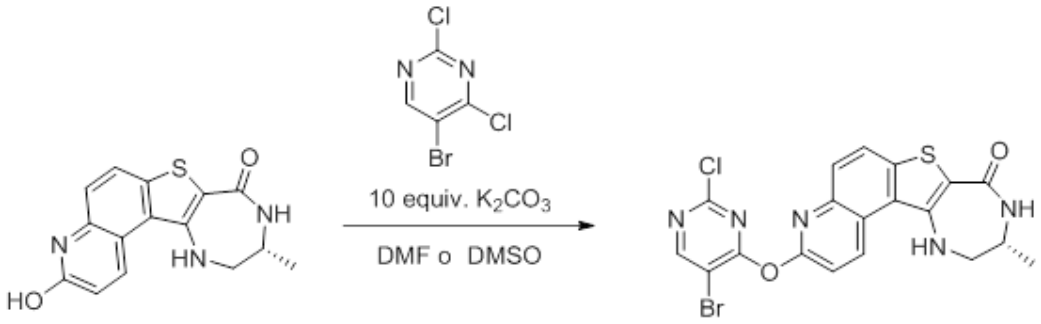
INT–6 **INT–84** **I–115**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(((3R,5S)–3,5–dimetilpiperazin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–115)

[00409] A una solución agitada de **INT–6** (215,37 mg, 0,720 mmol) en DMF (30 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF) (0,96 mL, 0,960 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a esta temperatura durante 20 minutos para producir una solución marrón. Posteriormente se agregó **INT–84** (360 mg, 0,96 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C, se calentó hasta temperatura ambiente y se permitió la agitación de un día para otro. La mezcla de reacción fue diluida con agua, la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml) y el extracto orgánico fue lavado con 2 x 20 ml solución de salmuera saturada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y posteriormente se concentró. El material crudo fue filtrado a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para obtener ter–butil (2R,6S)–4–((2–cloro–4–(((R)–10–metil–8–oxo–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino [5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–3–il)oxi)pirimidin–5–il)metilo)–2,6–dimetilpiperazina–1–carboxilato (180 mg, 29%) en forma de sólido amarillo. A este

material (100,0 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DCM, TFA (1,0 mL, 0,16 mmol) se agregó y agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 minuto. La mezcla fue extinguida con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) seguido de extracción con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron deshidratados con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *en vacuo*. La purificación adicional mediante TLC preparatoria en gel de sílice (DCM: MeOH = 4:1) produjo **I–115** (67 mg, 65,5%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20–8,12 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16–7,14 (m, 1H), 3,66–3,52 (m, 3H), 3,49–3,41 (m, 2H), 3,11–2,79 (m, 4H), 1,91–1,75 (m, 2H), 1,22–1,17 (m, 4H), 1,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H). MS m/z (M+H): 538,1.

Ejemplo 116



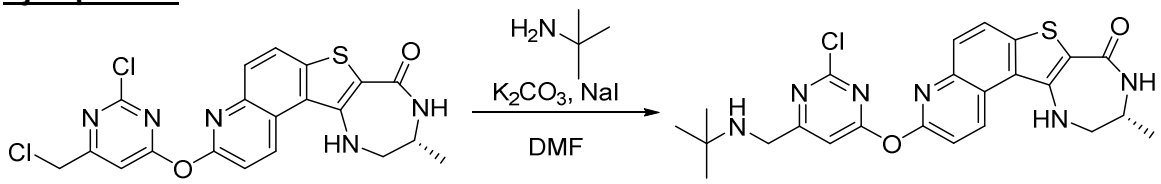
INT–6 **I–116**

Síntesis de (R)–3–((5–bromo–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–116)

[00410] Se suspendió **INT–6** (1,6 g, 5,34 mmol) en 20 mL de DMF seco. Se agregó K_2CO_3 (7,39 g, 53,4 mmol) y la reacción se enjuagó con nitrógeno. La reacción se calentó hasta 90 °C durante 10 minutos, luego fue enfriada y se agregó 5–bromo–2,4–dicloropirimidina (1,583 g, 6,95 mmol). Se calentó la reacción nuevamente hasta 90 °C durante un tiempo adicional de 4 h. La reacción fue enfriada, se filtró para retirar cualquier base no disuelta base y posteriormente se vertió en agua (200 mL). El precipitado obtenido fue recogido mediante

filtración y se secó a presión reducida para producir **I–116** (1,922 g, 3,92 mmol, 73,3% rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 117

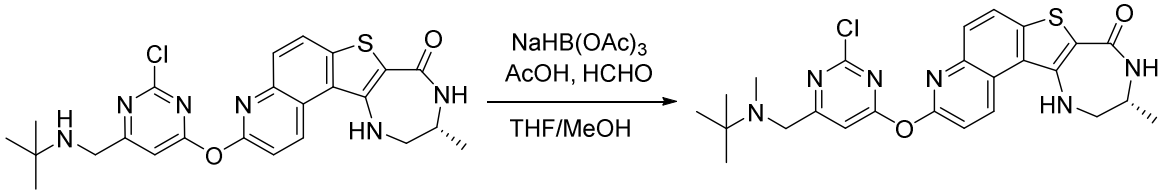


INT–93 **I–117**

Síntesis de (R)–3–((6–((ter–butilamino)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–117)

[00411] **Se** disolvió *t*–Butil amina (0,019 ml, 0,363 mmol), yoduro de sodio (0,272 g, 1,814 mmol) y (R)–**INT–93** (0,167 g, 0,363 mmol) en 3 mL de DMF seca. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. Una vez terminada la reacción se filtró para retirar los excedentes de sal y se purificó directamente mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) para producir **I–117**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,10 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,39 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz). MS m/z (M+H): 484,1.

Ejemplo 118

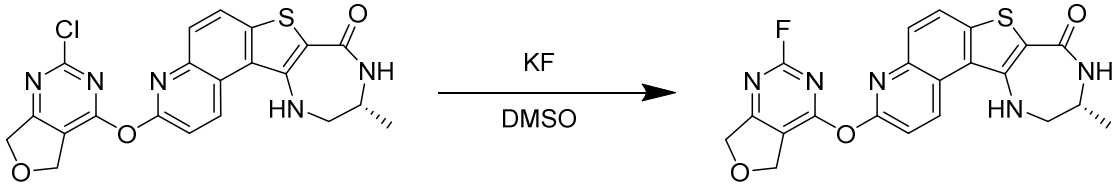


I–117 **I–118**

Síntesis de (R)–3–((6–((ter–butil(metilo)amino)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–118)

[00412] Se disolvió **I–117** (0,025 g, 0,050 mmol) y formaldehído (37% aq) (0,011 ml, 0,151 mmol) en 3 mL THF, 1 mL MeOH y 0,1 mL ácido acético. A esta mezcla se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (0,053 g, 0,252 mmol). Se agitó la reacción durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró hasta su deshidratación y se volvió a disolver en 3 mL DMSO w/ 1 mL de H_2O y se purificó directamente mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) para producir **I–118**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ 9,62 (br, 1H), 9,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz), 8,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17 (br, 1H), 4,69 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 13,3 Hz, 8,7 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,72 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 511,1.

Ejemplo 119

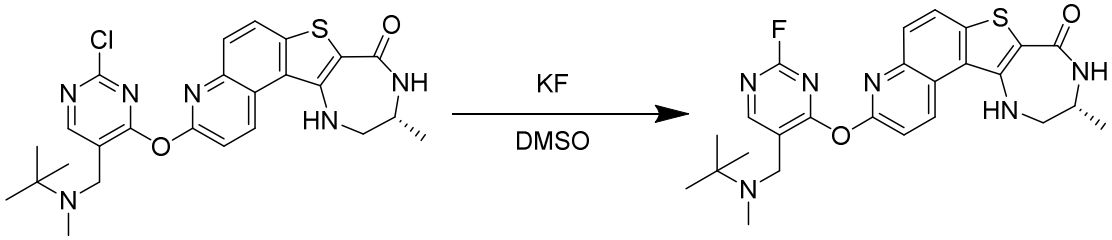


I–86 **I–119**

Síntesis de (R)–3–((2–fluoro–5,7–dihidrofuro[3,4–d]pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–119)

[00413] A una solución de **I–86** (302 mg, 0,66 mmol) en DMSO (15 mL), se agregó KF (383,3 mg, 6,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (50 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) produjo el producto deseado **I–119** (24,4 mg, 8,4%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 9,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,14–8,12 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,15–7,10 (m, 1H), 5,04 (s, 4H), 3,68–3,55 (m, 1H), 3,47–3,42(m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 438,1.

Ejemplo 120



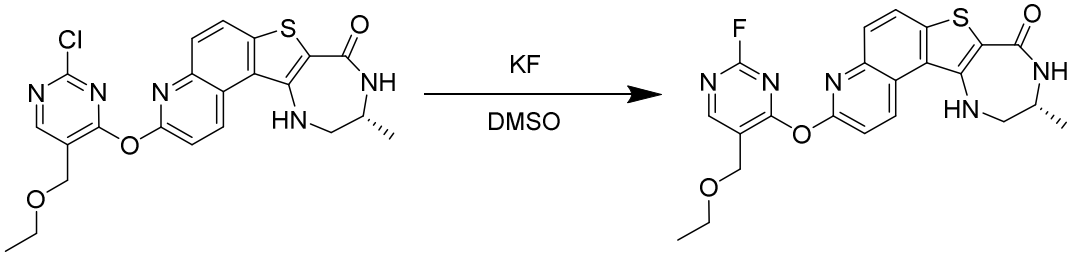
I–80 **I–120**

Síntesis de (R)–3–((5–((ter–butil(metilo)amino)metilo)–2–fluoropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–120)

[00414] A una solución de **I–80** (80,0 mg, 0,16 mmol) en DMSO (6 mL), se

agregó KF (90,8 mg, 1,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción fue enfriada y posteriormente dividida entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (50 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) proporcionó el producto deseado, **I–120** (10,4 mg, 12,8%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,15–8,11 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H) , 7,17–7,15 (m, 1H), 3,70–3,65 (m, 3H), 3,47–3,41(m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H). MS m/z (M+H): 495,2.

Ejemplo 121



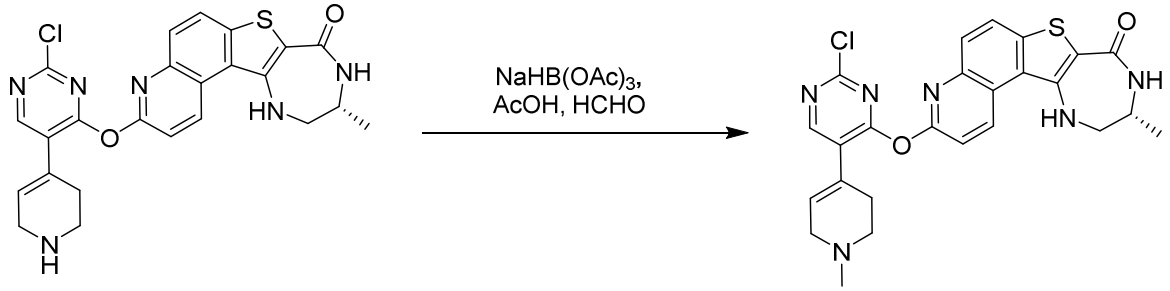
I–82 **I–121**

Síntesis de (R)–3–((5–(etoximetilo)–2–fluoropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–121)

[00415] A una solución de **I–82** (180 mg, 0,38 mmol) en DMSO (15 mL), se agregó KF (222,2 mg, 3,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada

fue lavada con salmuera (50 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) produjo el producto deseado, **I–121** (49,2 mg, 26,9%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 9,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,09–8,07 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14–7,05 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,64–3,62 (m, 3H), 3,47–3,41(m, 2H), 1,23–1,18 (m, 6H). MS m/z (M+H): 454,1.

Ejemplo 122



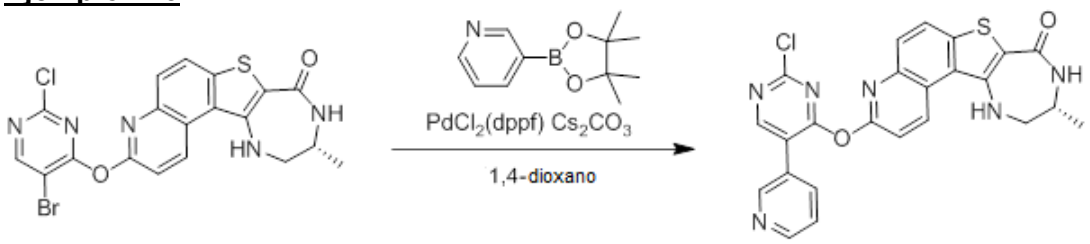
INT–95 **I–122**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(1–metil–1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–122)

[00416] A una solución de **INT–95** en THF (2 mL) y metanol (1 mL) se agregó ácido acético (10,45 µl, 0,183 mmol) y formaldehído (0,068 mL, 0,913 mmol) (37% en agua). Después de agitación durante 10 min, se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (58,0 mg, 0,274 mmol). Después de 40 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C; dicha reacción fue extinguida con $NaHCO_3$ sat. ac., extraída con DCM–MeOH (4x, 9:1). Las capas orgánicas combinadas fueron deshidratadas con Na_2SO_4, filtradas y concentradas. La purificación mediante HPLC (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) produjo **I–122** (9,0 mg, 0,018 mmol, 19% rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,90 (br, 1H), 9,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,72 (s,

1H), 8,22–8,17 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,10–3,74 (m, 2H), 3,62–3,28 (m, 5H), 2,97–2,81 (m, 5H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 507,0.

Ejemplo 123

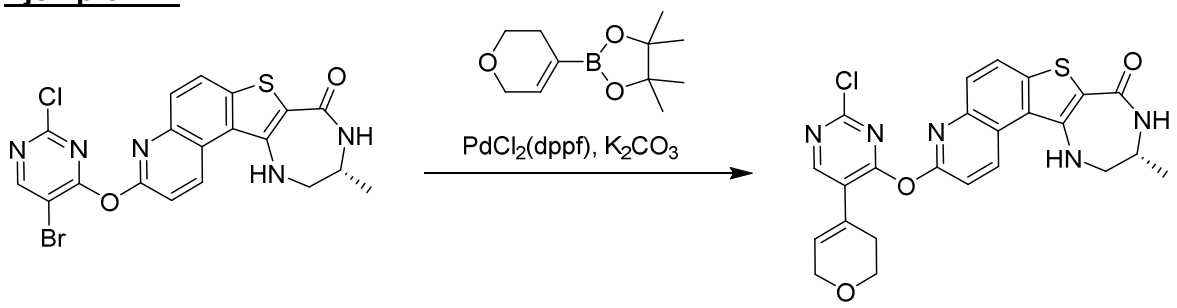


I–116 **I–123**

Síntesis de (*R*)–3–((2–cloro–5–(piridin–3–il)pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8*H*–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–una (I–123)

[00417] A una suspensión de **I–116** (30,1 mg, 0,062 mmol) en 1,4–dioxano anhidro (1,5 mL) se agregó Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (0,12 mL, 5 mol%, 0,025M en 1,4–dioxano) anhidro a temperatura ambiente para producir una solución acuosa marrón claro. Se agregó 3–(4,4,5,5–Tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina (15,2 mg, 0,074 mmol) en 1,4–dioxano anhidro (0,2 mL) a la solución obtenida y seguido de la adición de Cs_2CO_3 (0,1 mL, 1,0 M en agua). La mezcla obtenida fue desgasificada con nitrógeno y se agitó a 80 °C en un agitador de un día para otro. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y retirar los solventes, el residuo se disolvió en DMSO (3,0 mL) y se filtró. La solución filtrada fue purificado mediante HPLC de fase inversa (0,01% acido fórmico en Agua–CH_3CN) para obtener el producto deseado **I–123** (6,1 mg, 20,6%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,13–8,14 (br, 1H),7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 5,7 Hz), 3,57–3,60 (m, 1H), 3,45–3,46 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,6Hz, 3H). MS m/z (M+H): 489,4.

Ejemplo 124

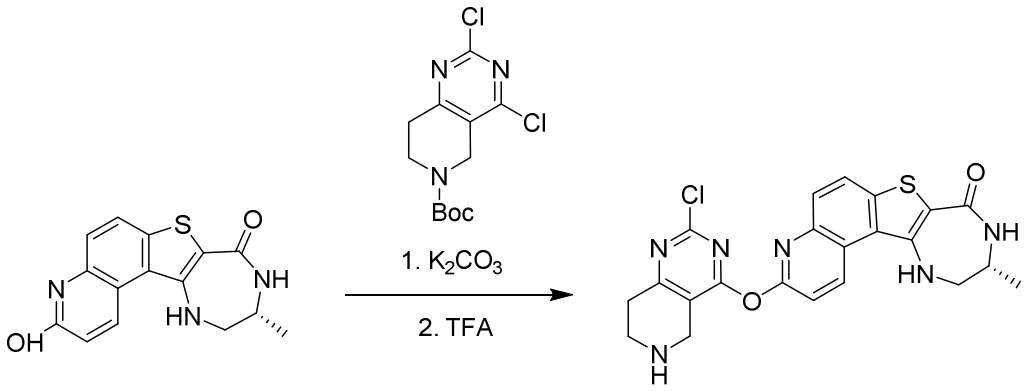


I–116 **I–124**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–124)

[00418] Se disolvió **I–116** (180 mg, 0,367 mmol), 2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (154 mg, 0,733 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,027 g, 0,037 mmol), y potasio carbonato (152 mg, 1,100 mmol) en 8 mL de DMF seca y se desgasificó mediante evacuación/sonicación (2x) rellenando cada vez con argón. La reacción fue posteriormente calentada hasta 85 °C con agitación. Una vez se consideró completa la reacción con el análisis LC/MS dicha mezcla fue enfriada; se vertió en agua, y se extrajo 3x con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron deshidratadas con sodio sulfate, filtradas y concentradas. El residuo obtenido fue purificado mediante HPLC de fase inversa para producir **I–124** (16 mg, 0,032 mmol, 8,84 % rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,34 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,17 (br, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,79 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Ejemplo 125



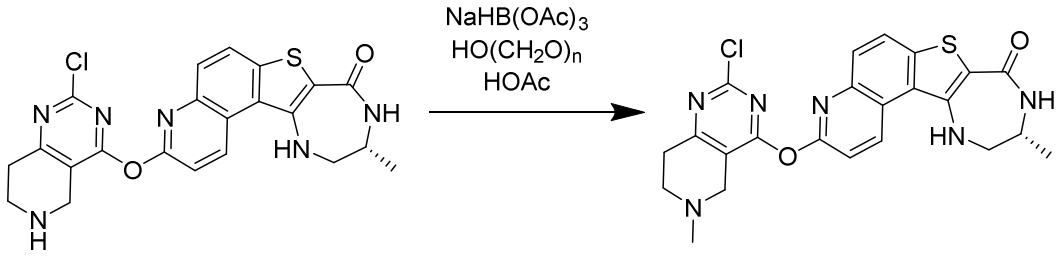
INT–6 **I–125**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5,6,7,8–tetrahidropirido[4,3–d]pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–125)

[00419] Se suspendió **INT–6** (50 mg, 0,167 mmol) en 10 mL de DMF seca y se enjuagó con nitrógeno. Se agregó carbonato de potasio (0,231 g, 1,670 mmol) y se agitó la reacción a 90 °C durante 10 min. A esta mezcla, se agregó ter–butil 2,4–dicloro–7,8–dihidropirido[4,3–d]pirimidin–6(5H)–carboxilato (61 mg, 0,200 mmol) y se agitó la reacción 1 hora adicional a 90 °C. Una vez considerada la reacción completa con análisis LC/MS, la mezcla fue vertida en NH_4Cl saturado, extraída 3 x con DCM. Los extractos DCM combinados fueron deshidratados con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron en sílice. El material crudo fue posteriormente purificado mediante cromatografía instantánea usando un gradiente de 0–30% MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas; se concentraron y el residuo obtenido fue posteriormente disuelto en TFA (1,162 ml, 15,08 mmol) y se agitó 1 h a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción la misma fue concentrada, tratada con 3 mL de NH_4OH (ac.) y el sólido obtenido fue aislado mediante filtración, se lavó con agua y se deshidrató con alto vacío para producir **I–125** en forma de sólido amarillo (68

mg, 87% rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d6*): δ 9,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,53 (br, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H) 7,18 (br, 1H), 4,45 (br, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,12 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,19 (d, 6,4 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 466,6.

Ejemplo 126

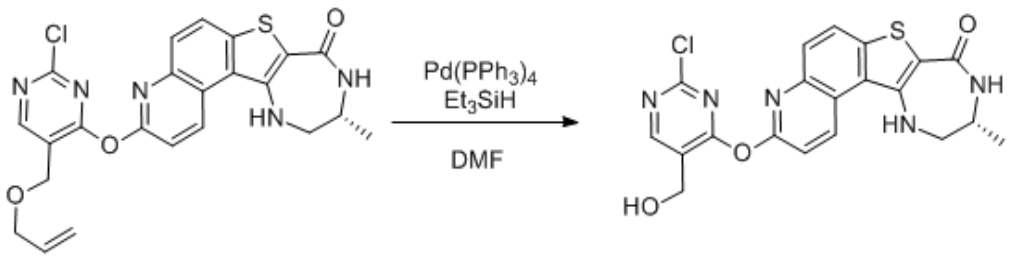


I–125 **I–126**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–6–metil–5,6,7,8–tetrahidropirido[4,3–d]pirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quiosnolin–8–ona (I–126)

[00420] **I–125** (0,1 g, 0,214 mmol) se disolvió en 3 mL de una mezcla 1:2 MeOH–THF. Se agregó ácido acético (0,025 ml, 0,428 mmol) y formaldehído (0,080 ml, 1,071 mmol) y se agitó la reacción durante 10 min posteriormente triacetoxiborhidruro de sodio (0,136 g, 0,642 mmol). Se permitió la agitación de la reacción durante una hora adicional a temperatura ambiente. Una vez terminada, la reacción fue diluida con 1 mL de agua, se concentró y el residuo obtenido se disolvió en 4 mL de DMSO y se purificó directamente mediante HPLC prep. fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,1% TFA) para producir **I–126** (0,05 g, 49% rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d6*): δ 9,36 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,65 (br, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 480,8.

Ejemplo 127

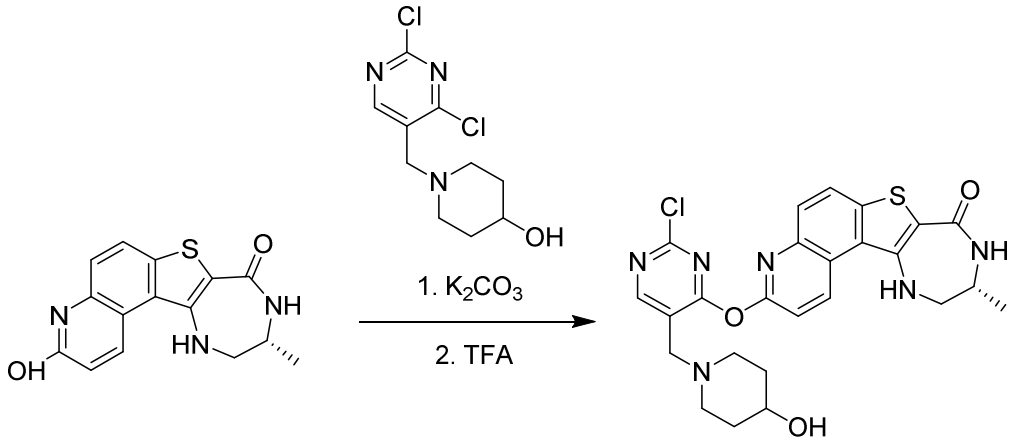


INT–96 **I–127**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–(hidroximetil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–127)

[00421] A una solución de **INT–96** (60 mg, 0,1 mmol) en dimetilformamida (2,0 mL), se agregó tetraquis(trifenilofosfina)paladio(0) (14,4 mg, 0,01 mmol) y trietilosilano (72,4 mg, 0,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua (4,0 mL) y extraída con 10% metanol/diclorometano (2 x 10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 mL) seguida de solución de salmuera saturada (5 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante HPLC preparatoria para producir **I–127** (22 mg, 40%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 1,18 (d, *J= 6,8 Hz,* 3H), 3,46 (br s, 1H), 3,60 (br s, 1H), 4,68 (s, 2H), 5,66 (br s, 1H), 7,15 (t, *J= 5,2 Hz,* 1H), 7,60 (d, *J= 9,2 Hz,* 1H), 7,84 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 8,11 (d, *J = 4,4 Hz,* 1H), 8,17 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H), 8,69 (s, 1H), 9,35 (d, *J = 8,8 Hz,* 1H). MS m/z (M+H): 442,4.

Ejemplo 128



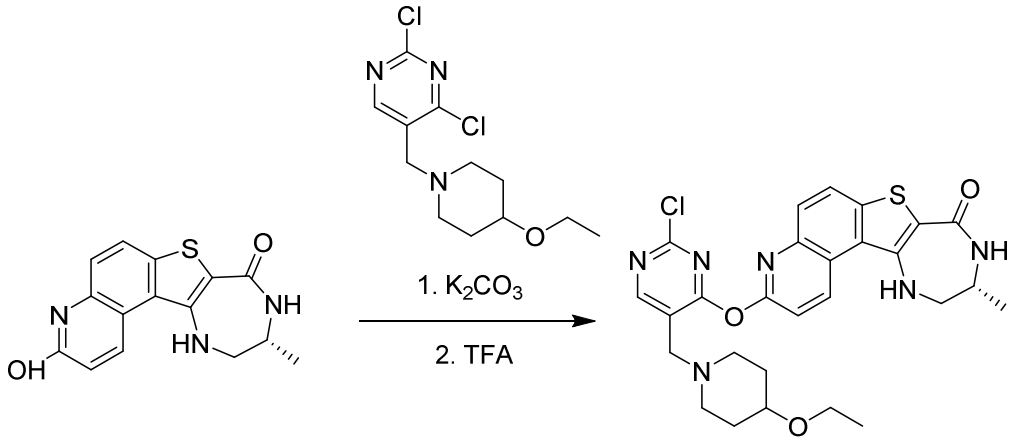
INT–6 **INT–97** **I–128**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((4–hidroxipiperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–128)

[00422] A una suspensión agitada de **INT–6** (150,0 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidra (7,5 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,6 mL, 0,6 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–97** (144,5 mg, 0,55 mmol) en DMF (2 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 10 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (30 mL) y la capa orgánica fue separada; se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–128** (30 mg, 11,4%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19–8,12 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47–3,45 (m, 3H), 2,81–2,71 (m, 2H), 2,30–2,11 (m, 2H), 1,75–1,65 (m, 2H), 1,46–1,40 (m, 2H), 1,19 (d, *J*

= 6,6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 525,0.

Ejemplo 129



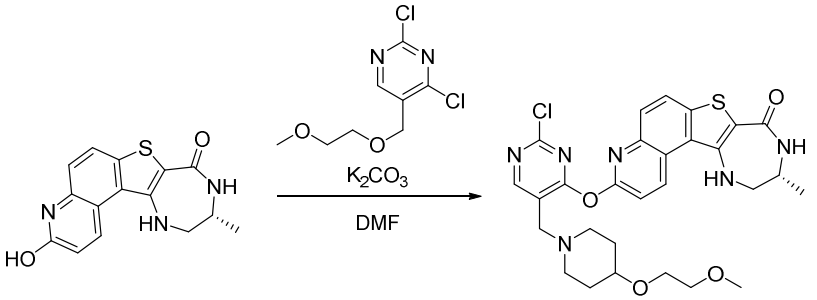
INT–6 **INT–98** **I–129**

(R)–3–((2–cloro–5–((4–etoxipiperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–129)

[00423] A una suspensión agitada de **INT–6** (131,0 mg, 0,44 mmol) en DMF anhidra (11 mL) se agregó *t*–BuOK (1 M en THF, 0,72 mL, 0,72 mmol) a 0 °C en forma de gotas para producir una solución marrón. La solución obtenida se agitó durante 0,5 h adicionales a esta temperatura. Se agregó **INT–98** (128,0 mg, 0,44 mmol) en DMF (1 mL) en forma de gotas a la solución anterior y se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (15 mL) y agua (15 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 15 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (30 mL) y la capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria produjo **I–129** (49,8 mg, 20,4%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 9,89 (brs, 1H), 9,39 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23–8,14 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,20–7,05 (m, 1H), 4,68–4,43 (m, 2H), 3,80–3,63 (m, 2H), 3,60–3,44 (m, 6H), 3,26–3,03 (m, 2H), 2,27–2,17 (m, 1H), 2,16–1,88 (m, 2H), 1,76–1,56

(m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,19–1,02 (m, 3H). MS m/z (M+H): 553.

Ejemplo 130

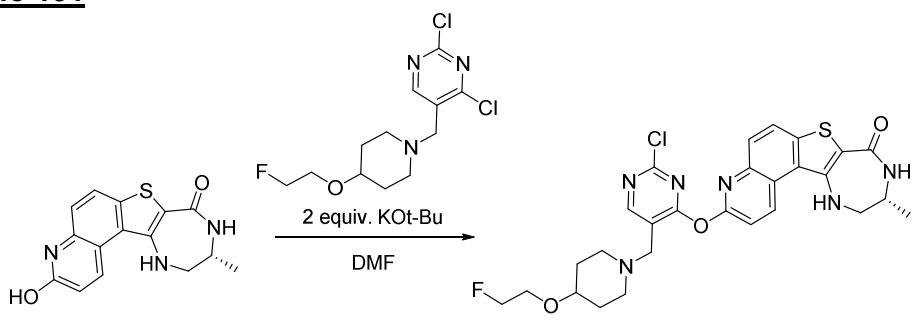


INT-6 INT-99 I-130

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((4–(2–metoxietoxi)piperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–130)

[00424] A una solución de **INT–6** (135,6 mg, 0,4 mmol) en DMF (20 o mL) se agregó carbonato de potasio (625,9 mg, 4,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 90 °C durante 10 min. A la mezcla obtenida, se agregó **INT–99** (145,0 mg, 0,4 mmol) a 90 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 90 °C durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua helada (15,0 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL) y lavada con salmuera solución (30 mL). La capa orgánica fue separada, se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el material crudo. Dicho material crudo fue purificado mediante HPLC prep. De fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,05% NH_4HCO_3) para producir **I–130** (14,5 mg, 6%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,35 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,12–8,08 (m, 1H), 7,84 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 7,59 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 7,15 (t, *J = 5,4 Hz*, 1H), 3,63–3,52 (m, 3H), 3,52–3,39 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 2,78–2,74 (m, 2H), 2,26–2,19 (m, 2H), 1,84–1,81 (m, 2H), 1,50–1,44 (m, 2H), 1,20 (d, *J = 5,4 Hz*, 3H). MS m/z (M+H): 583,4.

Ejemplo 131

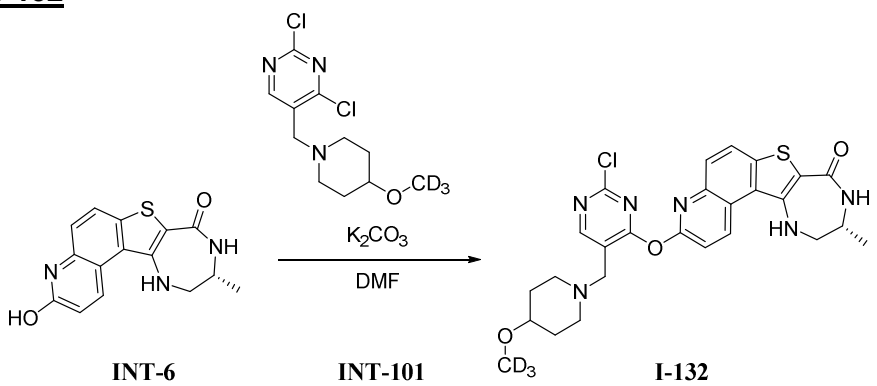


INT-6 **INT-100** **I-131**

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((4–(2–fluoroetoxi)piperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–131)

[00425] A una solución **INT–6** (54,4 mg, 0,2 mmol) en DMF) (10 mL) se agregó ter–butóxido de potasio (1 M en THF, 0,4 mL, 0,4 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. A la mezcla obtenida, se agregó **INT–100** (56,0 mg, 0,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 25 °C de un día para otro. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con glacial agua (15,0 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL) y lavada con solución de salmuera (30 mL). La capa orgánica fue separada, deshidratada con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir material crudo. Dicho material crudo fue purificado mediante HPLC prep. de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,05% NH_4HCO_3) para producir **I–131** (19,3 mg, 19%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,12–8,08 (m, 1H), 7,84 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 7,59 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 7,15 (t, *J = 5,4 Hz*, 1H), 4,57 (t, *J = 3,9 Hz*, 1H), 4,41 (t, *J = 3,9 Hz*, 1H), 3,68 (t, *J = 4,2 Hz*, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,58 (t, *J = 4,2 Hz*, 1H), 3,47–3,43 (m, 2H), 3,36–3,33 (m, 1H), 2,78–2,75 (m, 2H), 2,27–2,20 (m, 2H), 1,87–1,83 (m, 2H), 1,50–1,47 (m, 2H), 1,20 (d, *J = 6,6 Hz*, 3H). MS m/z (M+H): 571,0.

Ejemplo 132

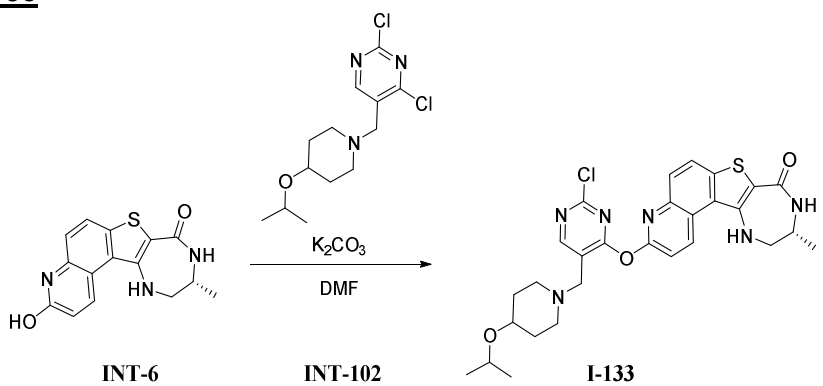


INT-6 INT-101 I-132

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((4–(metoxi–d3)piperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–132)

[00426] A una solución **INT–6** (107,2 mg, 0,4 mmol) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (495,0 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 90 °C durante 10 min. A la mezcla obtenida, se agregó **INT–101** (100,0 mg, 0,4 mmol) a 90 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 90 °C durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua helada (30,0 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL) y lavada con solución de salmuera (50 mL). La capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el material crudo. Dicho material crudo fue purificado mediante HPLC prep. de fase inversa prep–(10–95% MeCN/Agua, 0,05% NH_4HCO_3) para producir **I–132** (7,6 mg, 4%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 8,12–8,08 (m, 1H), 7,84 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 7,59 (d, *J = 9,0 Hz*, 1H), 7,15 (t, *J = 5,4 Hz*, 1H), 3,64–3,53 (m, 3H), 3,47–3,40 (m, 2H), 3,28–3,17 (m, 1H), 2,76–2,73 (m, 2H), 2,27–2,24 (m, 2H), 1,87–1,83 (m, 2H), 1,47–1,44 (m, 2H), 1,20 (d, *J = 6,6 Hz*, 3H). MS m/z (M+H): 542,0.

Ejemplo 133

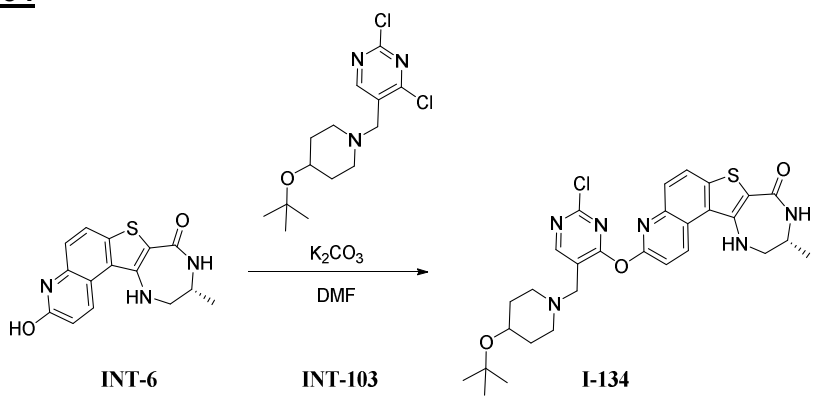


INT-6 INT-102 I-133

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((4–isopropoxipiperidin–1–il)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–133)

[00427] A una solución **INT–6** (147,6 mg, 0,5 mmol) en DMF (30,0 mL) se agregó carbonato de potasio (681,5 mg, 5,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 90 °C durante 10 min. A la mezcla obtenida, se agregó **INT–102** (150,0 mg, 0,5 mmol) a 90 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 90 °C durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua helada (30,0 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL) y lavada con solución salmuera (50 mL). La capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir material crudo. Dicho material crudo fue purificado mediante HPLC prep de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,05% NH_4HCO_3) para producir **I–133** (24,2 mg, 10,2%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J = 9,3 Hz,* 1H), 8,67 (br, 1H), 8,17 (d, *J= 9,0 Hz,* 1H), 8,12–8,08 (m, 1H),, 7,84 (d, *J = 9,0 Hz,* 1H), 7,59 (d, *J = 9,0 Hz,* 1H), 7,15 (t, *J = 4,8 Hz,* 1H), 3,70–3,63 (m, 4H), 3,53–3,47 (m, 2H), 3,41–3,36 (m, 1H), 2,78–2,74 (m, 2H), 2,26–2,19 (m, 2H), 1,79–1,63 (m, 2H), 1,44–1,41 (m, 2H), 1,20 (d, *J = 6,6 Hz*, 3H), 1,05 (d, *J = 6,0 Hz*, 6 H). MS m/z (M+H): 567,1.

Ejemplo 134

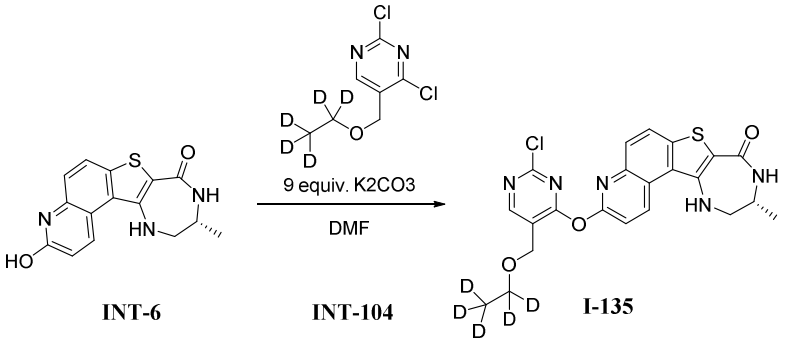


INT-6 INT-103 I-134

Síntesis de (R)–3–((5–((4–(ter–butoxi)piperidin–1–il)metilo)–2–cloropirimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–134)

[00428] A una solución **INT–6** (158,0 mg, 0,5 mmol) en DMF (20 mL) se agregó carbonato de potasio (828,0 mg, 6,0 mmol) a 90 °C y se agitó durante 10 min. A la mezcla obtenida, se agregó **INT–103** (168,0 mg, 0,5 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción fue diluida con agua helada (30,0 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL) y lavada con salmuera solución (50 mL). La capa orgánica fue separada, se realizó la deshidratación con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir material crudo. El material crudo fue purificado mediante HPLC prep. de fase inversa (10–95% MeCN/Agua, 0,05% NH_4HCO_3) para producir **I–134** (11,7 mg, 4%) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,35 (d, *J = 9,3 Hz,* 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (d, *J= 8,7 Hz,* 1H), 8,12–8,08 (m, 1H), 7,84 (d, *J = 9,0 Hz,* 1H), 7,60 (d, *J = 9,0 Hz,* 1H), 7,15 (t, *J = 4,8 Hz,* 1H), 3,68–3,55 (m, 3H), 3,54–3,40 (m, 3H), 2,76–2,73 (m, 2H), 2,27–2,24 (m, 2H), 1,69–1,63 (m, 2H), 1,44–1,41 (m, 2H), 1,20 (d, *J = 6,6 Hz*, 3H), 1,13 (s, 9H). MS m/z (M+H): 581,2.

Ejemplo 135



INT-6 INT-104 I-135

Síntesis de (R)–3–((2–cloro–5–((etoxi–*d*5)metil)piriimidin–4–il)oxi)–10–metil–9,10,11,12–tetrahidro–8H–[1,4]diazepino[5',6':4,5]tieno[3,2–f]quinolin–8–ona (I–135)

[00429] A una suspensión de **INT–6** (66 mg, 0,220 mmol) en DMF (3,0 mL) se agregó carbonato de potasio (274 mg, 1,980 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a 90 °C durante 10 min. Se agregó solución de **INT–104** (56 mg, 0,264 mmol) en DMF (2,0 mL). La mezcla de reacción obtenida se agitó a 90 °C durante 4 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con 1% a 15% MeOH– de gradiente para producir **I–135** (68 mg, 65 % rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9,34 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 8,69 (s, 1H), 8,17 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 8,14 (d, *J = 4,6 Hz,* 1H), 7,84 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 7,61 (d, *J = 9,2 Hz,* 1H), 7,16 (t, *J = 5,0 Hz,* 1H), 4,63 (s, 2H), 3,56–3,60 (m, 1H), 3,40–3,47 (m, 2H), 1,16 (d, *J = 6,9 Hz*, 3H). MS m/z (M+H): 475,1.

Ejemplos biológicos

[00430] A continuación se describen pruebas *in vitro* usadas para medir la actividad biológica de compuestos proporcionados como inhibidores selectivos de MK2.

EJEMPLO 136

Prueba de proteína quinasa activada por proteína quinasa activada por mitógeno 2 Omnia® para la evaluación de la potencia de los compuestos:

[00431] El protocolo siguiente describe una prueba de quinasa de lectura continua optimizada para medir la potencia de los compuestos contra la enzima activada p38α, proteína quinasa 2 activada por proteína quinasa activada por mitógeno (MAPKAP–K2 o MK2). Para conocer detalles más amplios de esta prueba puede consultarse Life Technologies, Carlsbad, CA en su sitio web en el siguiente URL: http://tools.lifetechnologies.com/content/sfs/manuals/omnia_quinasa_assay_man.pdf.

[00432] [Reactivo] usado:

[MK–2] = 0,4 nM,

[ATP] = 10 μM y

[ST3–Sox] = 10 μM (ATP $^{app}K_M$ = 10 μM)

[00433] En resumen, se prepararon soluciones madre 10X de MK2 (PV3317, Life Technologies), 1,13X ATP (AS00lA) y Sox sustrato de péptidos conjugados, S/T3–Sox, (KZN1031) en amortiguador de reacción de quinasa 1X que consistía en 20 mM Tris, pH 7,5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 5 mM □–glicerofosfato, 5% glicerol (10X solución madre, KB001A) y 0,2 mM DTT (DS00lA). Se agregó solución de enzimas (5 μL) a cada uno de DMSO (5 μL) o compuestos de prueba diluidos en serie preparados en DMSO en una placa de microtitulación de superficie no adherente, blanca, de 384 pocillos, Corning (#3574) (Corning, NY). Se iniciaron las reacciones de quinasa con la adición de 45 μL de la mezcla de sustrato de péptidos ATP S/T3–Sox y se monitoreó cada 71 segundos durante 120 minutos a $□_{ex}360/□_{em}485$ en un lector de placas Synergy H4 de BioTek (Winooski, VT) a temperatura ambiente.

[00434] Las señales de referencia de los pocillos control sin enzimas se restaron de todas las curvas de avance. Las porciones lineales iniciales de las curvas de avance neto se ajustaron de acuerdo con una ecuación lineal para producir la pendiente y el porcentaje de inhibición (% inhibición) a cada concentración de compuesto. Las curvas de avance neto obtenidas durante las primeras dos horas de reacción también fueron ajustadas de acuerdo con una ecuación sencilla exponencial ascendente (Ec. 1) para producir valores k_{obs} para cada concentración de compuesto. Los gráficos de % inhibición contra concentraciones de inhibidor se ajustaron de acuerdo con una ecuación de dosis–respuesta (Ec. 2) para generar valores IC_{50} y de pendiente Hill mientras que los gráficos de k_{obs} contra la concentración de inhibidor se ajustaron de acuerdo con la Ecuación 3 (Ec. 3) para generar valores k_{inact}/K_I aparentes usando el software GraphPad PRISM (Version 6,00; GraphPad San Diego, CA).

$$F = V_0 \frac{(1 - e^{-k_{obs} t})}{k_{obs}}$$

(Ec. 1)

donde F es la intensidad fluorescente del lector de placas, V_0 es una constante que refleja la relación entre las lecturas del instrumento y la concentración de producto, t es tiempo, e es número de Euler y k_{obs} es la constante de velocidad de inactivación observada.

$$\% \text{ inhibition} = \frac{100}{1 + (\frac{IC_{50}}{[I]})^n}$$

(Ec. 2)

donde % inhibición es porcentaje de inhibición, IC_{50} es la mitad de concentración inhibidora máxima, [I] es la concentración de inhibidor, y n es la pendiente de Hill.

(Ec. 3)

$$k_{obs} = \frac{k_{inact}}{K_I} \frac{[I]}{2}$$

donde k_{obs} es la constante de velocidad de inactivación observada, k_{inact} es la constante de velocidad de inactivación aparente, K_I es la constante de inhibición aparente, y [I] es la concentración del inhibidor. Los resultados de esta prueba,

que muestran IC_{50} (es decir, la concentración a la cual un compuesto de prueba inhibe la fosforilación de péptidos del sustrato 50%) se informan en valores nanomolares. Los resultados de potencia correspondientes a los compuestos probados se muestra en la Tabla A en la columna titulada "**MK2 IC_{50}.**"

EJEMPLO 137

Prueba de espectrometría de masas para detectar el nivel de modificación covalente de MK2

[00435] Se realizaron pruebas con los compuestos **I–1** al **I–50** de la invención en una prueba de espectrometría de masas para medir su capacidad de modificar de manera covalente la proteína MK2. El procedimiento se indica a continuación. Se incubó proteína MK2 intacta (Invitrogen, Cat. No. PR5320A) durante 60 minutos a temperatura ambiente con un exceso de 10 veces compuesto de prueba a proteína. Se diluyeron alicuotas de la mezcla obtenida (6 µL cada) con 0,2% ácido trifluoroacético (TFA, 10 µL) antes de micro C4 ZipTipping directamente en la meta MALDI usando ácido sinapínico como matriz de absorción (10 mg/ml en 0,1% TFA:acetonitrilo 50:50, v/v). La masa centroide de la proteína meta en la muestra control fue comparada con las masas centroides de la proteína meta incubada con el compuesto. Un desplazamiento en la masa centroide de la proteína tratada comparada con la proteína sin tratar fue dividido entre el peso molecular del compuesto. Este número corresponde con el porcentaje de proteína modificada (una medida de la proporción de proteína meta total unida de manera covalente al compuesto de prueba) después de incubación de una hora. Los resultados de esta prueba se informan en la Tabla A en la columna "**Modificación de masas"**.

[00436] Se realizaron pruebas con los compuestos **I–51** a **I–129** en una prueba de espectrometría de masas de perlas magnéticas para medir su capacidad de modificar de manera covalente la proteína MK2. El procedimiento se indica a

continuación. La proteína MK2 (Invitrogen, Cat. No. PR5320A) fue incubada durante 60 minutos a temperatura ambiente con un exceso de 10 veces compuesto de prueba a proteína. Se agregó 3 µL de perlas magnéticas Ni–NTA a las alícuotas 6 µL de muestra, se lavó, eluyó con 0,2% ácido trifluoroacético (TFA, 2 µL) y se colocó directamente en la meta MALDI usando ácido sinapinico como matriz de absorción (10 mg/ml en 0,1% TFA:acetonitrilo 50:50, v/v). La masa centroide de la proteína meta en la muestra control fue comparada con la masa centroide de la proteína meta incubada con compuesto. Un desplazamiento en la masa centroide de la proteína tratada comparada con la proteína tratada fue dividida entre el peso molecular del compuesto. Esta número corresponde con el porcentaje de proteína modificada (una medida de la proporción de proteína meta total de manera covalente unida al compuesto de prueba) después de una hora de incubación. Los resultados de esta prueba se informan en la Tabla A en la columna "**Modificación de masas"**.

EJEMPLO 138

Prueba Celular MK2 – Detección de Hsp27 total y fosfo (Serina 78) mediante MSD ELISA (Thp1)

[00437] Se realizaron pruebas con los compuestos de la invención células de leucemia monocítica aguda humana Thp–1 para medir la inhibición de actividad MK2. Se cultivaron las células Thp–1 en medios de cultivo que contenían RPMI/10% FBS (suero bovino fetal)/0,05mM 2–mercaptoetanol. 72 horas antes de la prueba, se colocaron en placas $8x10^4$ células por pocillo en una placa redonda plana de 96 pocillos junto con 10 ng/mL forbol 12–miristato 13–acetato (PMA). Se cultivaron las células en una incubadora a 37 °C hasta que se realizó la prueba. Se reemplazaron los medios de placas celulares por medios de cultivo justo antes de la prueba mientras se hacían las diluciones del compuesto.

[00438] Se prepararon soluciones madre de compuesto de prueba, 1 mM en DMSO. Se agregó 0,9 µl de compuesto de prueba a 300 µl de medios celulares para una concentración inicial de 3000 nM. Se hicieron diluciones en serie de tres veces (1:3) en medios de prueba celulares hasta una concentración final de 0,15 nM. Se descartaron los medios de placa celular, seguido de adición de 100 µl de los medios que contienen compuesto. La preparación obtenida fue incubada a 37 °C durante 1 hora.

[00439] Los medios de prueba celulares que contenían compuesto de prueba fueron retirados y las celdas lavadas una vez con medios de prueba celulares. Se agregaron medios de prueba celulares que contenían 50 ng/mL LPS (lipopolisacárido) a cada pocillo y se incubó durante 45 minutos. Posterior a la incubación LPS, se lavaron las células una vez con PBS (suero fisiológico amortiguada con fosfato) y se realizó la lisis con 60 µl Cell Extraction Buffer (Invitrogen #FNN0011) más inhibidores de fosfatasa y proteasa. La placa fue guardada posteriormente a –80 ^{o}C hasta el análisis posterior.

[00440] El equipo de pruebas ELISA MULTI–SPOT Phospho(Ser78)/Total HSP27 fue adquirido en Meso Scale Delivery (MSD; catálogo #K15128D). MSD proporciona una placa recubierta previamente con anticuerpos de captura para HSP27 fosforoso (Ser78) y HSP27 total. La placa MSD recubierta previamente fue bloqueada con 150 150 µl/pocillo con 3% BSA en amortiguador de lavado MSD. La preparación se colocó en un agitador a temperatura ambiente durante una hora. Con la placa ELISA bloqueada, la placa de pruebas celulares almacenada a –80 °C fue colocada en un agitador s 4 °C durante 1 hora hasta descongelar.

La placa MSD bloqueada fue lavada en un lavador de placas, hasta terminar la última porción de solución de lavado, seguido de adición de 30 µl de lisato de la placa de pruebas celulares. La preparación fue cubierta e incubada durante 1 hora a temperatura ambiente. Se retiró el lisato, la placa fue lavada 3 veces en un

lavador de placas y la última porción de amortiguador de lavado fue agotada y reemplazada con 25 µl/pocillo de anticuerpo de detección (HSP27 anti/total conjugado con un compuesto electroquimioluminiscente, marcador MSD SULFO–TAG, incluido en el equipo, preparado en 1% BSA/MSD amortiguador de lavado. La placa fue incubada durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador, seguido de 3 lavados. Se agotó la última porción de amortiguador de lavado. Se agregó amortiguador para lectura 150 µl/pocillo 1x MSD (4x amortiguador para lectura incluido en el equipo) y se analizó la placa en el MSD SECTOR®Imager para su análisis. SECTOR®Imager mide la intensidad de la luz emitida para proporcionar una medida cuantitativa de HSP27 fosforilado (Ser78) y HSP27 total presentes en la muestra. Se calculó el porcentaje relativo de fosfoproteína en una muestra dividiendo la intensidad de señal Phospho–HSP27 con la intensidad de señal HSP27 total medida en cada pocillo. Se realizó un análisis de ajuste de curvas usando el software Graph Pad Prism para generar un EC_{50} con base en las respuestas inhibidoras de la relación de señales inducidas por LPS p–HSP27/total HSP27 normalizadas a controles tratados con DMSO (configurado a una intensidad de señal de 100%). Los resultados de esta prueba, que muestran EC_{50} (es decir, la concentración a la cual el compuesto de prueba inhibe la fosforilación de Hsp27 en 50%) se informan en valores nanomolares. Los resultados de esta prueba se informan en la Tabla A, columna “**EC_{50} que señaliza pHSP27”**

[00441] La Tabla A muestra los datos correspondientes a compuestos seleccionados en diversas pruebas. Los compuestos que tienen una actividad designada como “A” proporcionaron un EC_{50}/IC_{50} $\leq$100 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como “B” proporcionaron un EC_{50}/IC_{50} de 101–500 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como “C” proporcionaron un EC_{50}/IC_{50} de 501–999 nM; los compuestos que tienen una actividad designada

como "D" proporcionaron un EC_{50}/IC_{50} de $\geq$1000 nM. Compuestos que tienen una actividad designada como “E” proporcionaron una modificación de masas de ≥70%; los compuestos que tienen una actividad designada como “F” proporcionaron una modificación de masas de 31 – 69%; los compuestos que tienen una actividad designada como “G” proporcionaron una modificación de masas de ≤30 %.

Tabla A.

Número	MK2 IC_{50}	Modificación de masas	pHSP27 que señaliza EC_{50}
I–1	A	F	A
I–2	A	G	D
I–3	A	G	D
I–4	A	G	D
I–5	A	G	D
I–6	A	G	
I–7	A	F	A
I–8	A	G	D
I–9	A	E	A
I–10	A	G	B
I–11	A	F	A
I–12	C	G	
I–13	D	G	D
I–14	A	G	D
I–15	A	G	D
I–16	A	E	A
I–17	A	F	D

I–18	A	F	B
I–19	A	G	
I–20	A	G	D
I–21	A	G	D
I–22	A	F	C
I–23	A	G	
I–24	C	G	D
I–25	A	F	A
I–26	A	E	D
I–27	A	G	A
I–28	A	E	D
I–29	A	G	D
I–30	A	E	B
I–31	D	F	D
I–32	A	F	B
I–33	C	F	D
I–34	C	G	D
I–35	B	F	C
I–36	C	G	D
I–37	A	F	B
I–38	A	G	D
I–39	A	G	B
I–40	A	G	A
I–41	A	G	B
I–42	A	G	C
I–43	A	G	C
I–44	A	G	B

I–45	A	G	D
I–46	A	F	C
I–47	A	F	B
I–48	A	F	D
I–49	A	G	B
I–50	A	F	C
I–51	A	F	A
I–52	B	F	A
I–53	A	F	B
I–54	A	E	D
I–55	B	G	D
I–56	A	E	A
I–57	A	E	A
I–58	A	E	A
I–59	A	E	C
I–60	A	F	B
I–61	A	G	D
I–62	A	E	B
I–63	A	E	A
I–64	A	E	D
I–65	A	E	B
I–66	A	F	B
I–67	A	F	B
I–68	A	E	A
I–69	A	G	
I–70	A	E	A
I–71	A	E	A

I–72	A	G	D
I–73	A	G	D
I–74	A	E	A
I–75	A	E	A
I–76	A	E	D
I–77		E	
I–78		E	
I–79	A	E	B
I–80	A	E	A
I–81	A	E	B
I–82	B	E	B
I–83	B	E	A
I–84	B		A
I–85	B	E	A
I–86	A	E	A
I–87	B	E	A
I–88	D	F	
I–89	B	E	A
I–90	B	E	A
I–91	A	E	A
I–92	B	E	A
I–93	B	E	A
I–94	B	E	D
I–95	B	E	A
I–96	B	F	A
I–97	C	F	C
I–98	B	E	B

I–99	A		A
I–100	B	E	A
I–101	A		A
I–102	A	E	A
I–103	A	E	B
I–104	C		D
I–105	A	E	B
I–106	B		A
I–107	B	E	A
I–108	B	E	B
I–109	B		
I–110	B	E	A
I–111	A	E	B
I–112	A	E	B
I–113	B	E	A
I–114	B	E	A
I–115	B	E	D
I–116	A	E	A
I–117	A		A
I–118	C	E	B
I–119	A	F	A
I–120	B	E	B
I–121	B	F	C
I–122	A	E	B
I–123	A		A
I–124	A	E	B
I–125	A	E	A

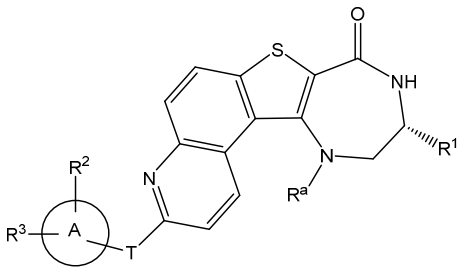
I–126	A	E	A
I–127	B	F	C
I–128	B	E	B
I–129	B	E	A
I–130	B	E	A
I–131	A	E	A
I–132	A	E	A
I–133	B	E	A
I–134	B	E	A
I_135	B	E	B

[00442] Si bien hemos descrito una cantidad de formas de realización de esta invención, se puede apreciar que nuestros ejemplos básicos pueden ser alterados para proporcionar otras formas de realización que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. En consecuencia, cabe apreciar que el alcance de esta invención será definido por las reivindicaciones anexas más que formas de realización específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de la fórmula **I'**:



I'

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

el Anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos o un anillo heteroaromático bicíclico enlazado o fusionado de 8–14 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

T es un resto bivalente seleccionado de –N(R)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –C(S)–, $–Si(R^4)_2–$,

$–P(R^5)–$, $–P(O)_2–$ o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u –OR;

cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno son tomados en conjunto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^a es hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido;

R^1 es R ó $–(CH_2)_pR^x$;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^x es –CN, $–NO_2$, halógeno, –OR, –SR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –C(O)R, –N(R)C(O)R, $–SO_2N(R)_2$ o $–N(R)SO_2$;

R^2 es halógeno, –CN, $–SR^y$, $–S(O)R^y$, $–SO_2R^y$, $–OSO_2R^y$, $–OC(O)R^y$ u $–OP(O)_2OR^y$;

cada R^y es seleccionado, de modo independiente, de alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, –CN, $–NO_2$, halógeno, —OR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–O–Cy$, $–(CH_2)_mN(R)_2$, $–(CH_2)_mOR$, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–N(R)–Cy$, o $–(CH_2)_m–Cy$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, –O, alifático $C_{1–6}$, fenilo, o anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

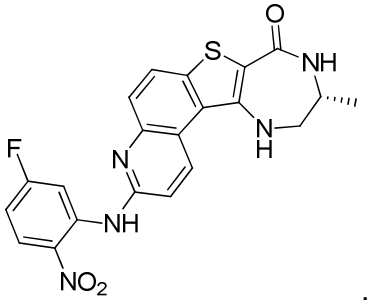
cada R^5 es, de modo independiente, –OR, alifático $C_{1–6}$, fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada m y n es, de modo independiente, 0–4; y

cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tienen 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un

anillo carbocíclico bicíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo heterocíclico bicíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado, fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre

en donde dicho compuesto es otro diferente a:



.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde T es –N(R)–, –O– o –S–.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde T es –NH– u –O–.

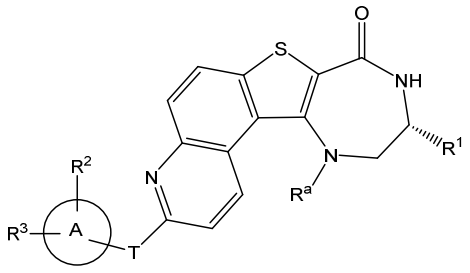
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde T es –NH–.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es R, $–CH_2OR$ o $–CH_2N(R)_2$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es metilo, $–CH_2OCH_3$ o $–CH_2NH_2$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es metilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula **I**,



I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

El Anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos;

T es un resto bivalente seleccionado de –N(R)–, –O–, –S–, –S(O)–, –SO_2–, –C(S)–, –$Si(R^4)_2$–, –$P(R^5)$–, –$P(O)_2$– o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u –OR;

cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno son tomados en conjunto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^a es hidrógeno o un alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido;

R^1 es R ó –$(CH_2)_pR^x$;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^x es –CN, –NO_2, halógeno, –OR, –SR, –$N(R)_2$, –$C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –C(O)R, –N(R)C(O)R, –$SO_2N(R)_2$ ó –$N(R)SO_2$;

R^2 es halógeno, –CN, –SR^y, –$S(O)R^y$, –SO_2R^y, –OSO_2R^y, –$OC(O)R^y$ u –$OP(O)_2OR^y$;

cada R^y es seleccionado, de modo independiente, de alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido, –CN, $–NO_2$, halógeno, —OR, $–N(R)_2$, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –O–Cy, $–O–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–O–Cy$, –N(R)–Cy, $–N(R)–(CH_2)_n–Cy$, $–(CH_2)_n–N(R)–Cy$, o $–(CH_2)_m–Cy$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, –O, alifático $C_{1–6}$, fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^5 es, de modo independiente, –OR, alifático $C_{1–6}$, fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada m y n es, de modo independiente, 0–4; y

cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico carbocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo bicíclico carbocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo bicíclico heterocíclico de 7–12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo A es fenilo y R^3 es seleccionado de –CN, $–NO_2$, halógeno, $–C(O)N(R)_2$, –C(O)OR, –Cy, –C(O)N(R)–Cy o –C(O)–Cy.

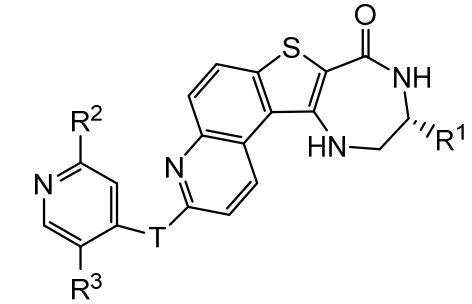
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el Anillo A es fenilo y R^3 es seleccionado de –CN, $–NO_2$ o halógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el Anillo A es fenilo y R^3 son seleccionados de –CN o halógeno.

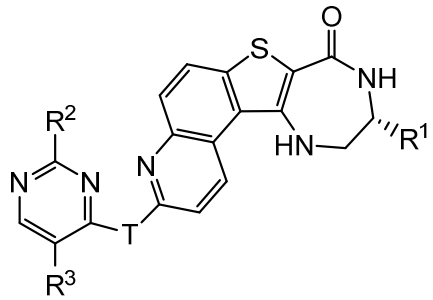
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el Anillo A es piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo.

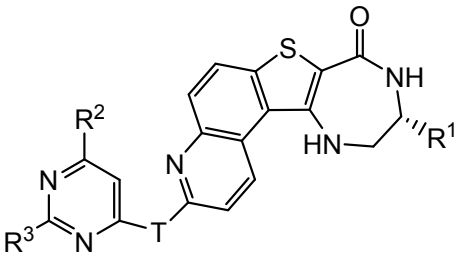
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho compuesto es cualquiera de la fórmula **II**, **III**, **IV**, **V o VI**:



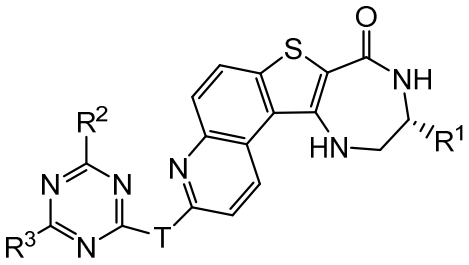
II



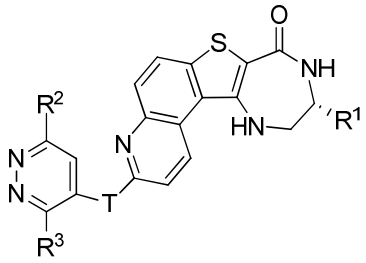
III



IV



V



VI

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es halógeno.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^2 es fluoro o cloro.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $-SR^y$ ó $-SO_2R^y$.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^2 es $-SCH_3$ ó $-SO_2CH_3$.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es R, en donde R es hidrógeno.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es R, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^3 es seleccionado de $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ y $-CH_3$.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es –O.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^3 es seleccionado de $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, y $-OCH_3$.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es halógeno, –CN, NO_2, $-C(O)N(R)_2$ o –C(O)OR.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^3 es halógeno, –CN o NO_2.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde, R^3 es $-C(O)N(R)_2$ o –C(O)OR.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^3 es seleccionado de $-C(O)NH_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$, y $-OC(O)CH_3$.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es –Cy, –$(CH_2)_m$–Cy, –C(O)N(R)–Cy, –C(O)–Cy, –OR, –O–Cy, –N(R)–Cy, –N(R)–$(CH_2)_n$–Cy, –$(CH_2)_n$–N(R)–Cy u –O–$(CH_2)_n$–Cy.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico de 4–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo y morfolinilo.

32. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

33. Un método para la inhibición de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

34. Un método para la inhibición de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma, en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 32.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma es inhibida de manera irreversible.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma es inhibida de manera irreversible modificando de manera covalente Cys140 de MK2.

37. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MK2 en un paciente que lo necesite, el cual comprende el paso de administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 32.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico o agudo, un trastorno autoinflamatorio, un trastorno fibrótico, un trastorno metabólico, una neoplasia o un trastorno cardiovascular o cerebrovascular.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico o agudo o un trastorno autoinflamatorio.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el trastorno autoinmune, el trastorno inflamatorio crónico o agudo y/o el trastorno autoinflamatorio es seleccionado del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriática, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, síndromes periódicos vinculados a criopirina, síndrome Muckle–Wells, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal, síndrome periódico vinculado al receptor de TNF, pancreatitis aguda y crónica, aterosclerosis, gota, espondilitis anquilosante, trastornos fibróticos, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía, sarcoidosis, escleroderma, anafilaxia, diabetes, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, enfermedad de Still, vasculitis, sarcoidosis, inflamación

pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, degeneración macular seca y húmeda relacionada con la edad, síndromes hemolíticos autoinmunes, hepatitis inflamatoria y autoinmune, neuropatía autoinmune, insuficiencia ovárica autoinmune, orquitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad autoinmune vinculada a implantes de silicona, síndrome de Sjogren, fiebre mediterránea familiar, lupus eritematoso sistémico, síndromes de vasculitis (por ejemplo, arteritis temporal, de Takayasu y de las células gigantes, enfermedad de Behçet o granulomatosis de Wegener), vitiligo, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunes, anemias, autoinmunidad inducida por fármacos, tiroiditis de Hashimoto, hipofisitis, púrpura idiopática trombocítica, autoinmunidad inducida por metales, miastenia gravis, pénfigo, sordera autoinmune, enfermedad de Meniere, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndromes autoinmunes vinculados a HW, enfermedad de Gullain–Barre, enfermedad de Addison, síndrome de antifosfolípidos, asma, dermatitis atópica, enfermedad celiaca, síndrome de Cushing, dermatomiositis, atrofia adrenal idiopática, trombocitopenia idiopática, síndrome de Kawasaki, Síndrome de Lambert–Eaton, anemia perniciosa, polinosis, poliarteritis nodosa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, Síndrome de Raynaud, Síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de Schmidt, tirotoxidosis, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, choque toxico inducido por exotoxina, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, glomerulonefritis, peritonitis, cistitis intersticial, inflamaciones inducidas por hiperoxia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), vasculitis, reacción de injerto contra anfitrión, enfermedad de injerto contra anfitrión, rechazos de aloinjertos, rechazo agudo a aloinjerto, rechazo crónico a aloinjerto, rechazo temprano a trasplante, rechazo agudo a aloinjerto, lesión de reperfusión, dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, fibromialgia, infecciones crónicas, meningitis, encefalitis, miocarditis,

gingivitis, trauma posterior a cirugía, lesiones de tejidos, lesiones cerebrales traumáticas, enterocolitis, sinusitis, uveítis, inflamación ocular, neuritis óptica, úlceras gástricas, esofagitis, peritonitis, periodontitis, dermatomiositis, gastritis, miositis, polimialgia, neumonía y bronquitis.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno fibrótico.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el trastorno fibrótico es seleccionado del grupo que consiste en esclerosis/escleroderma sistémica, nefritis por lupus, enfermedad del tejido conectivo, curación de heridas, cicatriz quirúrgica, lesión de médula espinal, cicatriz del SNC, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome del distrés respiratorio en el adulto, lesión pulmonar aguda, lesión pulmonar inducida por fármaco, glomerulonefritis, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis del tracto alimentario o gastrointestinal, fibrosis renal, fibrosis hepática o biliar, fibrosis del hígado, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis, carcinoma hepatocelular, cirrosis, cirrosis biliar primaria, cirrosis debido a enfermedad del hígado graso, esteatosis alcohólica y no alcohólica, fibrosis inducida por radiación, fibrosis de cabeza y cuello, fibrosis gastrointestinal, fibrosis pulmonar, colangitis esclerosante primaria, reestenosis, fibrosis cardiaca, fibrosis endomiocardial, fibrosis atrial, cicatriz oftálmica, fibroesclerosis, cáncer fibrótico, fibroides, fibroma, fibroadenomas, fibrosarcomas, arteriopatía por trasplante, queloide, fibrosis mediastinal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva y fibrosis sistémica nefrogénica.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno metabólico.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el trastorno metabólico es seleccionado del grupo que consiste en obesidad, resistencia a esteroides, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es una neoplasia.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde la neoplasia es seleccionada del grupo que consiste en trastornos de angiogénesis, mieloma múltiple, leucemias, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda y crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia promielocítica, linfomas, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de las células del manto, linfoma de las células pilosas, linfoma de Burkitt, tumores del mastocito, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin, síndrome mielodisplásicos, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma; astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannomas, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, queratoctantoma, cáncer folicular tiroideo, sarcoma de Kaposi, melanoma, teratoma, rabdomiosarcoma, trastornos óseos y metastásicos, cáncer del hueso, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, pulmón, hígado, páncreas, nervios, cerebro, cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículos, vejiga, riñón, seno, vesícula biliar, cerviz, tiroides, próstata y piel, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer pulmonar de células pequeñas, glioma y glioblastoma multiforme.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 38 en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno cardiovascular o cerebrovascular.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el trastorno cardiovascular o cerebrovascular es seleccionado del grupo que consiste en aterosclerosis, reestenosis de una arteria coronaria ateroesclerótica, síndrome

coronario agudo, infarto al miocardio, vasculopatía de aloinjerto cardiaco, accidente cerebro vascular, trastornos del sistema nervioso central con un componente inflamatorio o apoptótico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, isquemia neuronal y neuropatía periférica.

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos, composiciones de los mismos y métodos para utilizarlos.