

DERIVADOS DE QUINAZOLINA UTILIZADOS PARA TRATAR EL VIH

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica beneficio de prioridad a la solicitud de E.U. Serial No. 62/096,748, presentada en Diciembre 24, 2014, cuya revelación se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

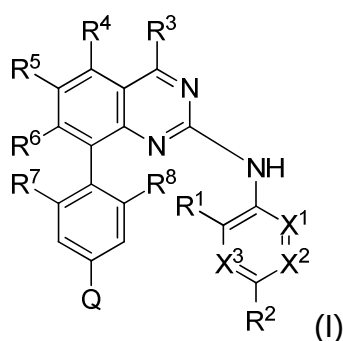
ANTECEDENTES

[0002] Mientras que se ha hecho progreso en el tratamiento del VIH y SIDA, la infección por VIH continúa siendo una preocupación global en salud. Como parte de dichos tratamientos, se han empleado con frecuencia los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTIs, por sus siglas en inglés), particularmente como parte de regímenes de tratamiento de terapia antiretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés). Aunque es potente, existen inconvenientes para muchos de los NNRTIs conocidos ya que su uso se ha asociado con mutaciones en el virus VIH que pueden resultar en resistencia a los medicamentos. Como tal, sigue habiendo una necesidad para el desarrollo adicional de NNRTIs potentes.

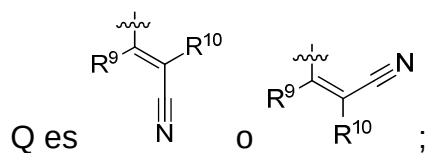
[0003] Se describen aquí los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones y Formulaciones que contienen tales compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los métodos para utilizar y fabricar tales compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

RESUMEN

[0004] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con compuestos de Fórmula (I) o un tautómero de los mismos,



en donde



X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno independientemente N o $C(R^{11})$, provisto que, a lo sumo 2 de X^1 , X^2 , y X^3 son N;

R^1 es -H, -CN, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o Heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es -H, -CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^3 es -H, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^5 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^6 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^7 es alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^a$, -CN, o $-NO_2$, en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^8 es alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^9 es $-H$, alquilo C_{1-6} , o Cicloalquilo C_{3-10} , en donde cada alquilo C_{1-6} y Cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^{10} es $-H$, alquilo C_{1-6} , o Cicloalquilo C_{3-10} , en donde cada alquilo C_{1-6} y Cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

cada R^{11} es independientemente $-H$, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o Heteroalquilo C_{1-6} , que pueden ser los mismos o diferentes, en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, o $-NO_2$; en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, y $-NO_2$, grupos, que pueden ser los mismos o diferentes;

cada R^a y R^b es independientemente $-H$, $-NH_2$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{13} , que pueden ser los mismos o diferentes; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros; y

cada R^{13} es independientemente $-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , o heterociclilo de 5-10 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0005] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0006] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con un artículo de fabricación que comprende una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0007] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con un método de inhibición de transcriptasa inversa en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

[0008] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus de VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con contraer el virus de VIH.

[0010] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0011] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.

[0012] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una infección por el virus de VIH en un sujeto.

[0013] En ciertas realizaciones, la presente revelación se relaciona con el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por el virus de VIH en un sujeto.

[0014] Realizaciones adicionales de la presente revelación se revelan en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0015] La Figura 1 muestra resultados del perfil de Resistencia contra mutantes de VIH-1 RT (Transcriptasa inversa) de ciertos compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0016] La siguiente descripción se hace con el entendimiento de que la presente revelación se debe considerar una ejemplificación de la materia reclamada, y no pretende limitar las reivindicaciones anexas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta revelación se proporcionan por conveniencia y no se debe interpretar que limitan las reivindicaciones de ninguna manera. Las Realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado se pueden combinar con las realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

[0017] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto ordinario en la técnica. Un guión en el frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de unión a un fragmento parental; grupos químicos se pueden representar con o sin uno o más guiones sin perder su sentido corriente. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura química o una línea discontinua trazada a través de una línea en una estructura química indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua dentro de una estructura química indica un enlace opcional. Un prefijo como "Cu-v" o (Cu-Cv) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0018] Cuando se utilizan nombres comerciales en el presente documento, se pretende que incluya de forma independiente el(los) producto(s) de nombre comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo (s) del producto de nombre comercial.

[0019] Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" y "una", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.

[0020] "Alquilo" como se utiliza en el presente documento es un hidrocarburo monovalente saturado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (*i.e.*, alquilo (C₁₋₂₀)) o un grupo alquilo puede tener 1 a 10 átomos de carbono (*i.e.*, alquilo (C₁₋₁₀)), o un grupo alquilo puede tener 1 a 8 átomos de carbono (*i.e.*, alquilo (C₁₋₈)), o 1 a 6 átomos de carbono (*i.e.*, (C₁₋₆ alquil), o 1 a 4 átomos de carbono (*i.e.*, alquilo (C₁₋₄)). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -

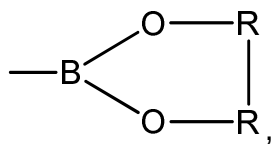
CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃).

[0021] El término “arilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo aromático sencillo todo de carbono o un sistema de anillos condensado múltiple todo de carbono en donde al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono anulares, 6 a 14 átomos de carbono anulares, o 6 a 12 átomos de carbono anulares. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (p.ejm., sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen alrededor de 9 a 20 átomos de carbono en los cuales al menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (i.e., carbociclo). Tales sistemas de anillo condensado múltiple están opcionalmente sustituidos con uno o más (p.ejm., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar uno al otro vía enlaces fusionado, espiro y puenteado cuando sea permitido por los requerimientos de valencia. También se debe entender que cuando se hace referencia a cierto arilo con miembros de un rango de átomos (p.ejm., arilo de 6-12 miembros), el rango de átomos de para los átomos de anillo totales (anulares) del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros puede incluir fenilo y un arilo de 10 miembros puede incluir naftilo y 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antracenilo, y similares.

[0022] “Arilalquilo” se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical arilo como se describe en el presente documento (i.e., un fragmento arilo-alquilo). El grupo alquilo del “arilalquilo” incluye grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono (i.e. aril alkyl (C₁-C₆)). Grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, benzilo, 2-feniloetan-1-ilo, 1-fenilopropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiloetan-1-ilo y similares.

[0023] “Ácido borónico” se refiere a el grupo —B(OH)_2 .

[0024] “Éster de Ácido borónico” se refiere a un derivado éster de un compuesto ácido borónico. Derivados éster de ácido borónico apropiados incluyen aquellos de fórmula —B(O)_2 donde cada R es independientemente alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, o heteroarilo. Adicionalmente, los dos grupos R de —B(O)_2 se pueden tomar juntos para forma un éster cíclico, *p.ejm.* que tiene la estructura



donde cada R puede ser el mismo o diferente. Ejemplos de éster de ácido borónico incluyen pinacol éster de ácido borónico y catecol éster de ácido borónico.

[0025] “Cicloalquilo” se refiere a un anillo todo de carbono sencillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 3 a 20 átomos de carbono anulares (*i.e.*, $\text{C}_3\text{--C}_{20}$ cicloalquil), por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares. El término “cicloalquilo” también incluye sistemas de anillos todo de carbono múltiples condensados, saturados y parcialmente insaturados (*p.ejm.*, sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). En concordancia, cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (*p.ejm.*, carbociclos bicíclicos que tienen alrededor de 6 a 12 átomos de carbono anulares tales como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos policíclicos (*p.ejm.*, carbociclos tricíclico y tetracíclico con hasta 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema de anillos múltiple condensado se pueden conectar uno al otro vía enlaces fusionado, espiro y puenteado cuando sea permitido por los requerimientos de valencia. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

[0026] “Halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

[0027] El término “heteroalquilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en donde uno o más de los átomos de carbono del alquilo se reemplazan mediante un O, S, o NR^q , (o si el átomo de carbono que se reemplaza es un carbono terminal con un OH, SH o $\text{N(R}^q)_2$) en donde cada R^q es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$). Por ejemplo, heteroalquilo ($\text{C}_1\text{--C}_8$) intenta un heteroalquilo en donde uno o más átomos de carbono de un alquilo $\text{C}_1\text{--C}_8$ se reemplaza mediante un heteroátomo (*p.ejm.*, O, S, NR^q , OH, SH o $\text{N(R}^q)_2$), que pueden ser los mismos o diferentes. Ejemplos de heteroalquilos incluyen pero no están limitados a metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxietilo y N,N'-dimetilopropilamina. Un heteroátomo de un heteroalquilo puede

estar opcionalmente oxidado o alquilado. Un heteroátomo se puede ubicar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo está unido al remanente de la molécula. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHCHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHOCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0028] El término “heteroarilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo aromático sencillo que tiene al menos un átomo diferente a carbono en el anillo, en donde el átomo es seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas de anillo múltiple condensados que tienen al menos uno de dichos anillos aromáticos, cuyos sistemas de anillo múltiple condensados se describen posteriormente más adelante. Por consiguiente, el término incluye anillos aromáticos sencillos de desde aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono anulares y alrededor de 1-4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno pueden estar presente en una forma oxidada teniendo en cuenta que el anillo es aromático. Dichos anillos incluyen pero no están limitados a piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye sistemas de anillo múltiple condensados (p.ejm., sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, se pueden condensar con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar por ejemplo un naftiridinilo tal como 1,8-naftiridinil), heterocicloalquilos, (para formar por ejemplo un 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo tal como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1,8-naftiridinil), cicloalquilos (para formar por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidroquinolil) y arilos (para formar por ejemplo indazolil) para formar el sistema de anillos multiple condensado. Por consiguiente, un heteroarilo (un anillo aromático sencillo o sistema de anillos múltiple condensado) tiene alrededor de 1-20 átomos de carbono anulares y alrededor de 1-6 heteroátomos anulares. Dichos sistemas de anillo múltiple condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (p.ejm., 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar uno al otro via enlaces fusionado, espiro y puenteado cuando sea permitido por los requerimientos de valencia. Se debe entender que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden relativo entre sí. También se debe entender que el punto de unión de un sistema de anillos múltiple condensado (como se definió anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillo condensado múltiple incluyendo una porción heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema

de anillo condensado múltiple y en cualquier átomo apropiado del sistema de anillo condensado múltiple incluyendo un átomo de carbono y heteroátomo (p.ejm., un nitrógeno). Heteroarilos ejemplares incluyen pero no están limitados a piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, benzimidazolilo y tianaftenilo.

[0029] “Heterocicloalquilo” o “heterociclilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo no aromático sencillo saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos múltiple no aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (al menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre). A menos que se indique de otra manera, un grupo heterocicloalquilo tiene desde 5 a alrededor de 20 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 14 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 10 átomos anulares. Por consiguiente, el término incluye anillos sencillo saturado o parcialmente insaturado (p.ejm., anillos de 3, 4, 5, 6 o 7-miembros) que tienen desde alrededor de 1 a 6 átomos de carbono anulares y desde alrededor de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El término también incluye anillos sencillo saturado o parcialmente insaturado (p.ejm., anillos de 5, 6, 7, 8, 9, o 10- miembros) que tienen desde alrededor de 4 a 9 átomos de carbono anulares y desde alrededor de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar uno al otro via enlaces fusionado, espiro y puenteado cuando sea permitido por los requerimientos de valencia. Grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, aziridina, imidazolidina, imino-oxoimidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina, y similares.

[0030] “Hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a el grupo -OH.

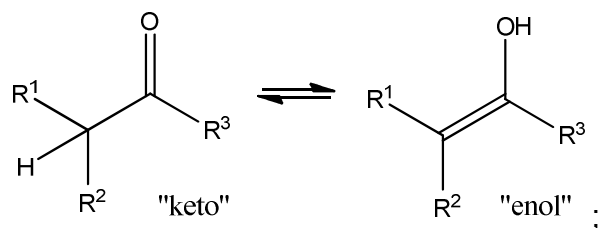
[0031] “Oxo” se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O). En compuestos donde un grupo oxo está unido a un átomo de nitrógeno sp^2 , se indica un *N*-óxido.

[0032] Se entiende que combinaciones de grupos químicos se pueden utilizar y serán reconocidas por personas versadas en la materia. Por ejemplo, el grupo “hidroxialquilo” se puede referir a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo.

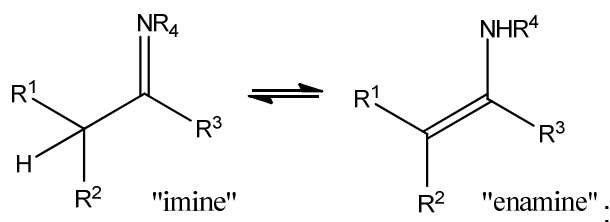
[0033] Los términos “opcional” o “opcionalmente” significan que el evento o circunstancia descrito subsecuentemente puede pero no necesita ocurrir, y que la

descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias en donde no.

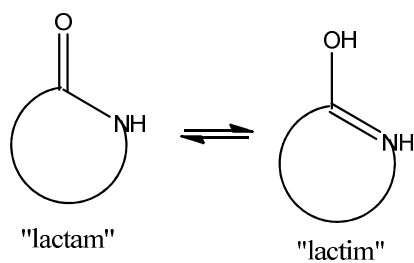
[0034] "Tautómeros" como se utiliza en el presente documento se refiere a isómeros de un compuesto que difieren entre sí en la posición de un protón y/o en distribución electrónica. Por consiguiente, ambos tautómeros de migración de protones y tautómeros de valencia se pretenden y describen y se entiende que más de dos tautómeros pueden existir para un compuesto dado. Ejemplos de tautómeros incluyen, pero no se limitan a, tautómeros enol-ceto:



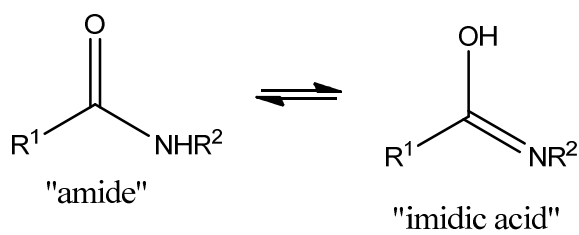
.tautómeros imina-enamina:



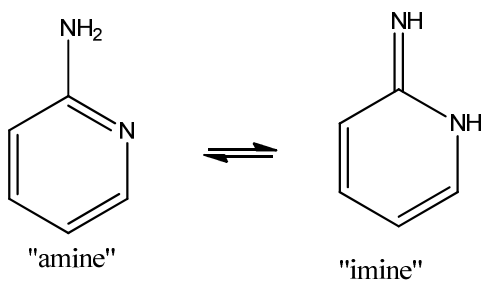
tautómeros lactama-lactima:



; tautómeros amida- ácido imídico:



; tautómeros amino-imina:



; y formas tautoméricas de grupos heteroarilo que

contienen un átomo de anillo unido a un fragmento anillo –NH- y un fragmento anillo =N- tal como está presente en pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles y tetrazoles (ver, *p.ejm.*, Smith, March's Advanced Organic Chemistry (5th ed.), pp.

1218-1223, Wiley-Interscience, 2001; Katritzky A. y Elguero J, et al., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976)).

[0035] “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosis y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es apropiada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0036] “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o se puede convertir a una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto padre. Tales sales incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, 2-nftalenesulfónico ácido, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por cualquiera de un ión metálico, por ejemplo, una ion de metal alcalino (por ejemplo, una sal de sodio o potasio), un ión de tierra alcalina (por ejemplo, calcio o magnesio), o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición son sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternizados. Listas no limitantes representativas de sales farmacéuticamente aceptable se pueden encontrar en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice de Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5, por lo que se incluyen ambas como referencia en el presente documento.

[0037] “Sujeto” y “sujetos” se refiere a humanos, animales domésticos (*p.ejm.*, perros y gatos), animales de granja (*p.ejm.*, ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (*p.ejm.*, ratones, ratas, hámsters, conejillos de indias, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

[0038] Como se utiliza en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” es una aproximación para obtener resultados benéficos o deseados. Para propósitos de la presente revelación, los resultados benéficos o deseados incluyen, pero no se limitan a, aliviar un síntoma y/o disminuir el alcance de un síntoma y/o prevenir que un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno empeore. En una realización,

“tratamiento” o “tratar” incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o trastorno (*p.ejm.*, disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o trastorno, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o trastorno); b) reducir o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno (*p.ejm.*, estabilizar la enfermedad o trastorno, retardar el empeoramiento o progreso de la enfermedad o trastorno); y c) aliviar la enfermedad o trastorno, *p.ejm.*, causar la regresión de síntomas químicos, mejorando el estado de la enfermedad, retrasar el progreso de la enfermedad, aumentar la calidad de vida, y/o prolongar la supervivencia.

[0039] Como se utiliza en el presente documento, “retrasar” el desarrollo de una enfermedad o trastorno significa aplazar, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o trastorno. Este retraso puede tener cantidades variables de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o ser individual tratado. Como es evidente para una persona versada en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en donde el individuo no desarrolle la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, un método que “retrase” el desarrollo de SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de enfermedad en un período de tiempo dado, cuando se compara con no utilizar el método. Estas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, usando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA se puede detectar usando métodos conocidos, tales como confirmando el estado de un individuo VIH + y la evaluación de recuento de células T del individuo u otra indicación del desarrollo del SIDA, tales como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una condición oportunista que se sabe que está asociado con el SIDA (por ejemplo, una condición que generalmente no está presente en los individuos con que funciona el sistema inmunológico, pero que se producen en los pacientes con SIDA). Desarrollo también puede referirse a progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia y el inicio.

[0040] Como se utiliza en el presente documento, “prevención” o “prevenir” se refiere a un regimen que protege contra el inicio de la enfermedad o trastorno tal que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollan. Por consiguiente, “prevención” se relaciona con administración de una terapia (*p.ejm.*, administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (*p.ejm.*, administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable (*p.ejm.*, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o

trastorno, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo conocidos por estar asociados con el desarrollo o la aparición de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, el término "prevención de la infección del VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección de VIH detectable una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto para-anti VIH terapia preventiva puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus del VIH.

[0041] Como se usa en este documento, un individuo "en riesgo" es una persona que está en riesgo de desarrollar una enfermedad a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener la enfermedad o condición detectable, y puede o no haber visualizado enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más los llamados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o condición y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o condición de un individuo sin estos factores (s) de riesgos. Por ejemplo, los individuos en situación de riesgo para el SIDA son aquellos que tienen el VIH.

[0042] Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad eficaz puede incluir una gama de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más es dosis, decir, pueden ser necesarias una sola dosis o múltiples dosis para alcanzar el punto final de tratamiento deseado. Una cantidad eficaz se puede considerar en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y un único agente puede ser considerado para ser dada en una cantidad efectiva si, en conjunto con uno o más de otros agentes, un resultado deseable o beneficioso puede ser o se consigue. Las dosis adecuadas de los compuestos administrados conjuntamente pueden estar opcionalmente disminuidas debido a la acción combinada (p. ejm., efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

[0043] Excepto si se define expresamente otra cosa, la presente descripción incluye todos los tautómeros de los compuestos que se detallan en este documento, incluso si sólo un tautómero está representado expresamente (p. ejm., ambas formas tautoméricas se pretenden y se describen por la presentación de una forma tautomérica donde puede existir un par de dos tautómeros). Por ejemplo, si se hace

referencia a un compuesto que contiene una lactama (p.ejm., por la estructura o nombre químico), se entiende que el correspondiente tautómero lactima está incluido por esta descripción y describe el mismo como si la lactima se mencionara expresamente ya sea sola o junto con la lactama. Donde pueden existir más de dos tautómeros, la presente descripción incluye todos estos tautómeros aunque se representa una sola forma tautomérica por su nombre y/o estructura química.

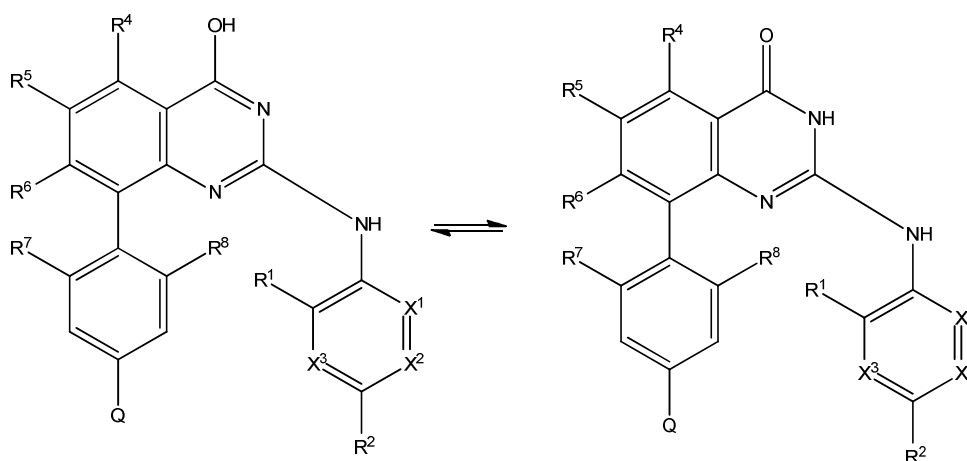
[0044] Las composiciones que se detallan en el presente documento pueden comprender un compuesto de la presente divulgación en una mezcla racémica o no racémica de estereoisómeros, o pueden comprender un compuesto de la presente descripción como un isómero sustancialmente puro. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden ser producidos como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, el Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

[0045] Un experto en la técnica entiende que esta descripción también incluye cualquier compuesto descrito en el presente documento que puede ser enriquecido en cualquiera o en todos los átomos sobre las proporciones de ocurrencia isotópica natural con uno o más isótopos tales como, pero no limitado a, deuterio (^2H o D).

[0046] Se dan a conocer también compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden estar sustituido por un átomo de deuterio o D, en donde n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo, y por lo tanto puede ser útil para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Ver, p.ejm., Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el empleo de materiales de partida en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por deuterio.

[0047] Los compuestos de una fórmula dada descritos en el presente documento abarca el compuesto descrito y todas las sales, ésteres, tautómeros, estereoisómeros, profármacos, solvatos y formas deuterados farmacéuticamente aceptables de los mismos, a menos que se especifique lo contrario.

[0048] Dependiendo de los sustituyentes particulares, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tautoméricas. Se entiende que pueden existir dos o más formas tautoméricas para una estructura de compuesto dado. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I (donde R^3 es -OH) puede existir en al menos las siguientes formas tautoméricas:



[0049] Como se entiende por los expertos en la técnica, pueden existir varias otras formas tautoméricas y se pretende que estén abarcadas por los compuestos de Fórmula I. Algunas descripciones se refieren en este documento expresamente a "tautómeros de los mismos", pero se entiende que, incluso en ausencia de tal lenguaje, tautómeros están destinados y descritos. Además, se entiende que los compuestos de Fórmula I pueden cambiar entre diversas formas tautoméricas o existir en diversas proporciones de cada Formulación basado en el entorno particular del compuesto.

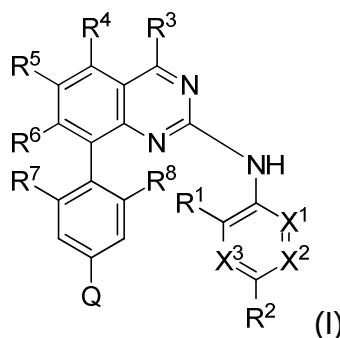
[0050] Los compuestos descritos en este documento pueden contener centros quirales, que pueden ser cualquiera de la configuración (*R*) o (*S*), o que pueden comprender una mezcla de los mismos. En consecuencia, la presente descripción incluye los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento, en su caso, ya sea individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero no se limitan a, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Tales estereoisómeros se pueden preparar y separar usando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos, o separando isómeros de compuestos de la presente descripción.

[0051] Los compuestos de la presente descripción pueden ser compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con uno o más centros quirales, que puede ser cualquiera de los (*R*) o (*S*), o que puede comprender una mezcla de los mismos.

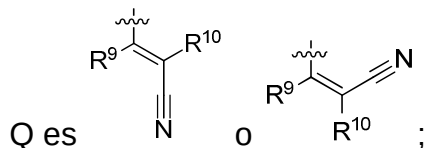
[0052] La presente descripción incluye tanto las mezclas racémicas de un compuesto de fórmula I y los isómeros aislados de la Fórmula (I) o cualquier variación de los mismos. Cuando más de un centro quiral está presente en un

compuesto de la presente descripción, algunos, ninguno o todos de los centros quirales puede ser enantioméricamente enriquecidos. Por lo tanto, las mezclas de un compuesto de Fórmula (I) pueden ser racémicas con respecto a uno o más centros quirales y / o enantioméricamente enriquecido con respecto a uno o más centros quirales.

[0053] La presente revelación se relaciona con un compuesto de Fórmula (I)



en donde



X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno independientemente N o $C(R^{11})$, provisto que, a lo sumo 2 de X^1 , X^2 , y X^3 son N;

R^1 es -H, -CN, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o Heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es -H, -CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^3 es -H, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^5 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} ,

y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R¹², que pueden ser los mismos o diferentes;

R⁶ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R¹², que pueden ser los mismos o diferentes;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, Heteroalquilo C₁₋₆, halógeno, -OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R¹², que pueden ser los mismos o diferentes;

R⁸ es alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, Heteroalquilo C₁₋₆, halógeno, -OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R¹², que pueden ser los mismos o diferentes;

R⁹ es -H, alquilo C₁₋₆, o Cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde cada alquilo C₁₋₆ y Cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R¹², que pueden ser los mismos o diferentes;

R¹⁰ es -H, alquilo C₁₋₆, o Cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde cada alquilo C₁₋₆ y Cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R¹², que pueden ser los mismos o diferentes;

cada R¹¹ es independientemente -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halógeno, alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, o Heteroalquilo C₁₋₆, que pueden ser los mismos o diferentes, en donde cada alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, y Heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R¹², que pueden ser los mismos o diferentes;

cada R¹² es independientemente alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, Heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂; en donde cada alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, Heteroalquilo C₁₋₆, y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, y -NO₂, grupos, que pueden ser los mismos o diferentes;

cada R^a y R^b es independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, Heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₁₀, Heteroalquilo C₁₋₆,

heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 R^{13} grupos, que pueden ser los mismos o diferentes; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros; y

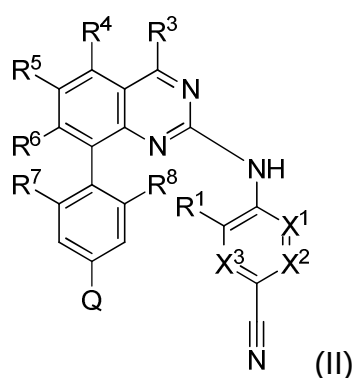
cada R^{13} es independientemente -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , o heterociclilo de 5-10 miembros;

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

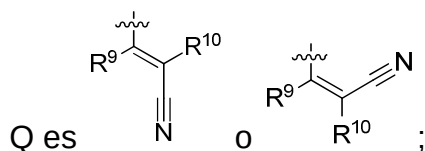
[0054] En ciertas realizaciones en Fórmula (I), R^2 es -H, -CN, $-OR^a$, o alquilo C_{1-6} .

[0055] En ciertas realizaciones en Fórmula (I), R^2 es -CN.

[0056] En una variación, la presente revelación se relaciona con compuestos de Fórmula (II), que son compuestos de Fórmula (I):



en donde



X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno independientemente N o $C(R^{11})$, provisto que, a lo sumo 2 de X^1 , X^2 , y X^3 son N;

R^1 es -H, -CN, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halógeno, o alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^3 es -H, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , o Heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} y Heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^5 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^6 es -H, $-OR^a$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^7 es alquilo C_{1-6} , Heteroalquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^8 es alquilo C_{1-6} , Heteroalquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^9 es -H o alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

R^{10} es -H o alquilo C_{1-6} en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

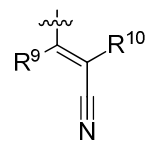
cada R^{11} es independientemente -H, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halógeno, o alquilo C_{1-6} , que pueden ser los mismos o diferentes, en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 Grupos R^{12} , que pueden ser los mismos o diferentes;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, o $-NO_2$; en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, y $-NO_2$, grupos, que pueden ser los mismos o diferentes;

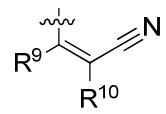
cada R^a y R^b es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 R^{13} grupos, que pueden ser los mismos o diferentes; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros; y

cada R^{13} es independientemente $-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , Cicloalquilo C_{3-10} , Heteroalquilo C_{1-6} , o heterociclilo de 5-10 miembros,

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



[0057] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), Q es



[0058] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), Q es

[0059] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno independientemente N o $C(R^{11})$, en donde 2 de X^1 , X^2 , y X^3 son N. En ciertas realizaciones, X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno independientemente N o $C(R^{11})$, en donde uno de X^1 , X^2 , y X^3 es N. En ciertas realizaciones, X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno independientemente N o $C(R^{11})$, en donde ninguno de X^1 , X^2 , y X^3 es N.

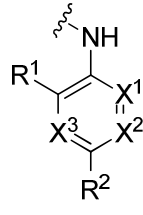
[0060] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), X^1 , X^2 , y X^3 son cada $C(R^{11})$. En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), X^1 , X^2 , y X^3 son cada CH. En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es $C(R^{11})$; y X^3 es $C(R^{11})$. En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH.

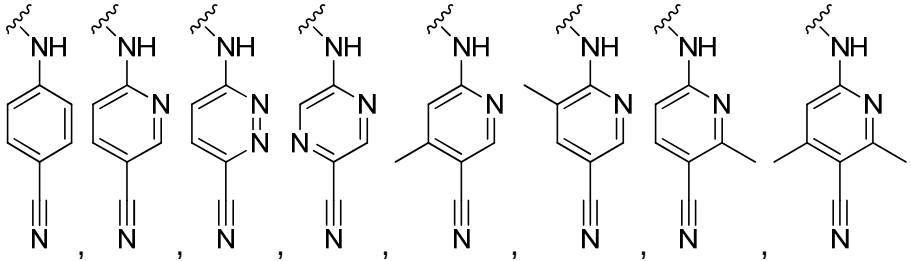
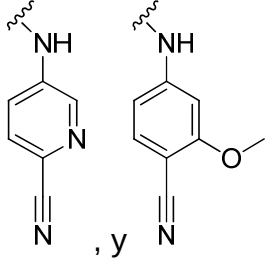
[0061] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), X^1 es N; X^2 es N; y X^3 es $C(R^{11})$. En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es $C(R^{11})$; y X^3 es N. En ciertas realizaciones, X^1 es $C(R^{11})$; X^2 es N; y X^3 es $C(R^{11})$.

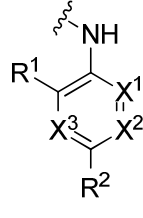
[0062] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^1 es -H o alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^1 es -H. En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^1 es metilo.

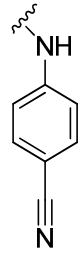
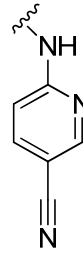
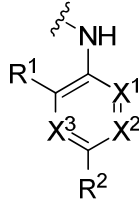
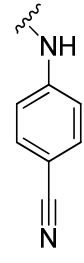
[0063] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), X^1 , X^2 , y X^3 son $C(R^{11})$; cada R^{11} son independientemente seleccionados de -H, -CN, -OR^a, halógeno, y alquilo C_{1-6} ; y R^1 es seleccionados de -H, -CN, -OR^a, halógeno, y alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, X^1 , X^2 , y X^3 son $C(R^{11})$; cada R^{11} son -H; y R^1 es -H.

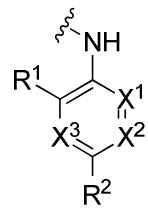
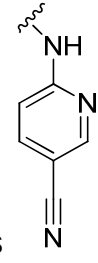
[0064] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), X^1 es N; X^2 es $C(R^{11})$; y X^3 es $C(R^{11})$; cada R^{11} son independientemente seleccionados de -H, -CN, -OR^a, halógeno, y alquilo C_{1-6} ; y R^1 es seleccionados de -H, -CN, -OR^a, halógeno, y alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es $C(R^{11})$; y X^3 es $C(R^{11})$; cada R^{11} son -H; y R^1 es seleccionados de -H y alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es $C(R^{11})$; y X^3 es $C(R^{11})$; cada R^{11} son -H; y R^1 es -H.

[0065] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II),  de Fórmula (I) o (II)

se selecciona de ,
.

[0066] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II),  de Fórmula (I) o (II)

es  o . En ciertas realizaciones,  de Fórmula (I) o (II) es .

En ciertas realizaciones,  de Fórmula (I) o (II) es .

[0067] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^3 es -H, -OR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, o heteroalquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R^3 es -H, -OR^a, -NR^aR^b, o -NHC(O)NR^aR^b.

[0068] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^3 es -NR^aR^b o -OR^a. En ciertas realizaciones, R^3 es -NH₂ o -OH.

[0069] En ciertas realizaciones, R^3 es -NR^aR^b. En ciertas realizaciones, R^3 es -NR^aR^b, en donde cada R^a y R^b es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R¹³. En ciertas realizaciones, R^3 es -NR^aR^b, en donde cada R^a y R^b es independientemente -

H o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R³ es -NR^aR^b, en donde cada R^a y R^b es independientemente -H, metilo, butilo, o ciclopropilmetilo. En ciertas realizaciones, R³ es -NH₂.

[0070] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R³ es -OR^a. En ciertas realizaciones, R³ es -OH.

[0071] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R³ es -H. En ciertas realizaciones, R³ es -NHC(O)NR^aR^b. En ciertas realizaciones, R³ es -NHC(O)NH₂.

[0072] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁴ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁴ es -H o -OR^a.

[0073] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁵ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁵ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆.

[0074] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁶ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁶ es -H.

[0075] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), dos de R⁴, R⁵, y R⁶ son -H y uno de R⁴, R⁵, y R⁶ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, dos de R⁴, R⁵, y R⁶ son -H y uno de R⁴, R⁵, y R⁶ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, dos de R⁴, R⁵, y R⁶ son -H y uno de R⁴, R⁵, y R⁶ es -H, -OCH₃, halógeno, -NO₂, -NH₂, o metilo.

[0076] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁴, R⁵, y R⁶ son -H.

[0077] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁷ es alquilo C₁₋₆, Heteroalquilo C₁₋₆, halógeno, -OR^a, -CN, o -NO₂. En ciertas realizaciones, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, o -OR^a.

[0078] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁸ es alquilo C₁₋₆, Heteroalquilo C₁₋₆, halógeno, -OR^a, -CN, o -NO₂. En ciertas realizaciones, R⁸ es alquilo C₁₋₆, halógeno, o -OR^a.

[0079] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁷ y R⁸ son los mismos y son seleccionados de alquilo C₁₋₆, Heteroalquilo C₁₋₆, halógeno, -OR^a, -CN, y -NO₂. En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁸ son los mismos y son seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, o -OR^a.

[0080] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁷ y R⁸ son alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁸ son metilo.

[0081] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R⁷ y R⁸ son -OR^a. En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁸ son -OCH₃.

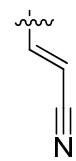
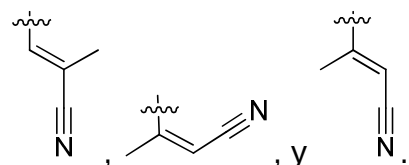
[0082] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^7 y R^8 son halógeno. En ciertas realizaciones, R^7 y R^8 son fluoro.

[0083] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^9 es -H o alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^9 es -H o metilo.

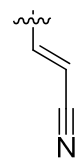
[0084] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^{10} es -H o alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^{10} es -H o metilo.

[0085] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^9 es -H o alquilo C_{1-6} ; y R^{10} es -H o alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^9 es -H o metilo; y R^{10} es -H o metilo. En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), R^9 y R^{10} son -H.

[0086] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), Q es seleccionados de

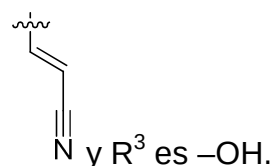
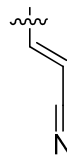


[0087] En ciertas realizaciones en Fórmula (I) y (II), Q es



[0088] Se entiende que cualquier variable para Q de Fórmula (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R^3 en Fórmula (I) y (II), se puede combinar igual que si cada combinación fuera listada específica e individualmente. Por ejemplo, en

una variación de Fórmula (I) y (II), Q es



y R^3 es $-NH_2$. En otra variación, Q es

[0089] Se entiende que cualquier variable para R^7 de Fórmula (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R^3 en Fórmula (I) y (II), se puede combinar igual que si cada combinación fuera listada específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de Fórmula (I) y (II), R^7 es metilo y R^3 es $-NH_2$. En otra variación, R^7 es metilo y R^3 es $-OH$.

[0090] Se entiende que cualquier variable para R^8 de Fórmula (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R^3 en Fórmula (I) y (II), se puede combinar igual que si cada combinación fuera listada específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de Fórmula (I) y (II), R^8 es metilo y R^3 es $-NH_2$. En otra variación, R^8 es metilo y R^3 es $-OH$.

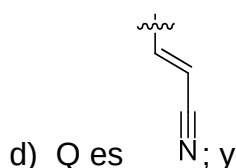
[0091] Se entiende que cualquier variable para R^4 , R^5 , y R^6 de Fórmula (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R^3 en Fórmula (I) y (II), se puede combinar igual que si cada combinación fuera listada específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de Fórmula (I) y (II), R^4 , R^5 , y R^6 son cada -H; y R^3 es $-NH_2$. En otra variación, R^4 , R^5 , y R^6 son cada -H; y R^3 es $-OH$.

[0092] Se entiende que cualquier variable para X^1 , X^2 , y X^3 de Fórmula (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R^3 en Fórmula (I) y (II), se puede combinar igual que si cada combinación fuera listada específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de Fórmula (I) y (II), X^1 , X^2 , y X^3 son cada CH; y R^3 es $-NH_2$. En una variación de Fórmula (I) y (II), X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH; y R^3 es $-NH_2$. En otra variación, X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH; y R^3 es $-OH$. En otra variación, X^1 , X^2 , y X^3 son cada CH; y R^3 es $-OH$.

[0093] Se entiende que cualquier variable para R^1 de Fórmula (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R^3 en Fórmula (I) y (II), se puede combinar igual que si cada combinación fuera listada específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de Fórmula (I) y (II), R^1 es hidrógeno y R^3 es $-NH_2$. En otra variación, R^1 es hidrógeno y R^3 es $-OH$.

[0094] En ciertas realizaciones de Fórmula (I) y (II), donde R^3 es $-NH_2$, los compuestos pueden tener cualquiera o más de las siguientes características estructurales:

- a) X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno CH;
- b) R^7 es metilo;
- c) R^8 es metilo;



- e) R^4 , R^5 , y R^6 son cada uno -H.

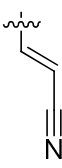
[0095] En una variación, los compuestos se ajustan a al menos una de las características (a)-(e). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todas) las características (a)-(e). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b), y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (d). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (e).

[0096] En ciertas realizaciones de Fórmula (I) y (II), donde R^3 es $-OH$, los compuestos pueden tener cualquiera o más de las siguientes características estructurales:

a) X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH;

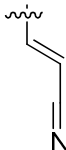
b) R^7 es metilo;

c) R^8 es metilo;

d) Q es  N; y

e) R^4 , R^5 , y R^6 son cada -H.

[0097] En una variación, los compuestos se ajustan a al menos una de las características (a)-(e). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todos) de las características (a)-(e). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b), y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (d). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (e).

[0098] En ciertas realizaciones de Fórmula (I) y (II), donde Q es , los compuestos pueden tener cualquiera o más de las siguientes características estructurales:

a) X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno CH o X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH;

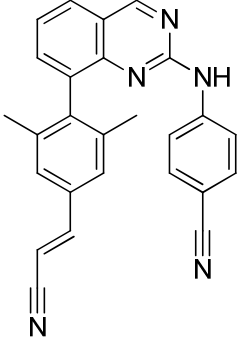
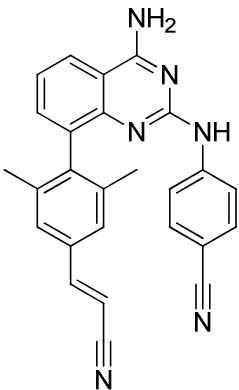
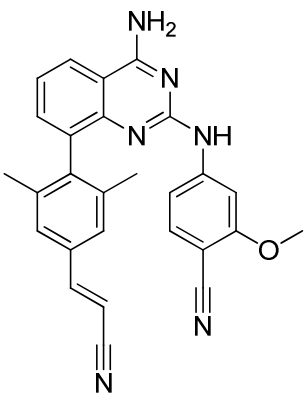
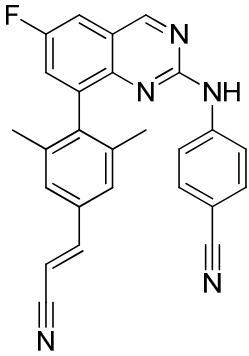
b) R^3 es $-NH_2$ o $-OH$;

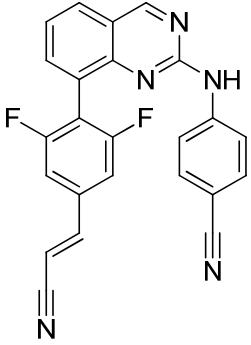
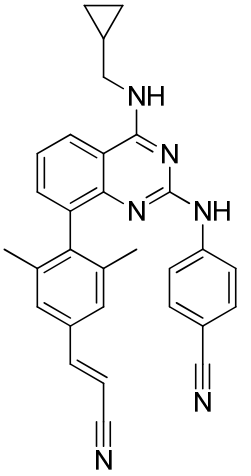
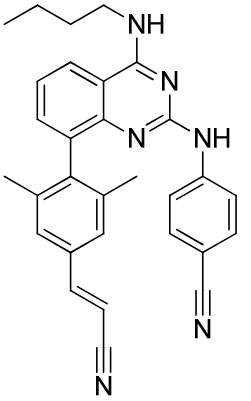
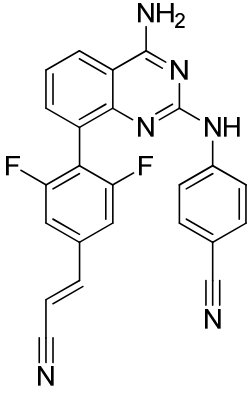
c) R^7 y R^8 son metilo;

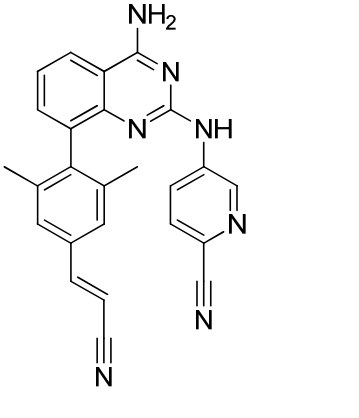
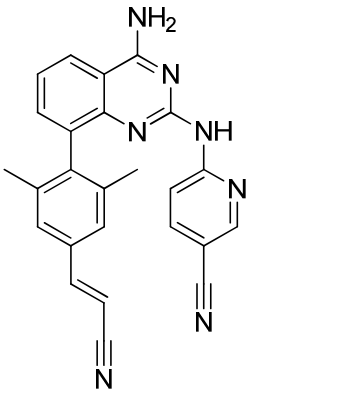
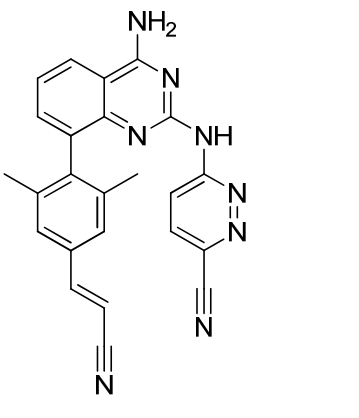
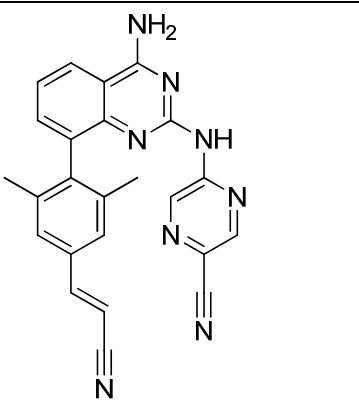
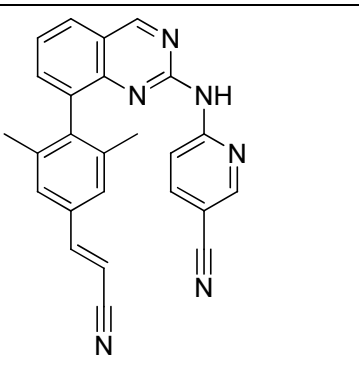
d) R^4 , R^5 , y R^6 son cada uno -H.

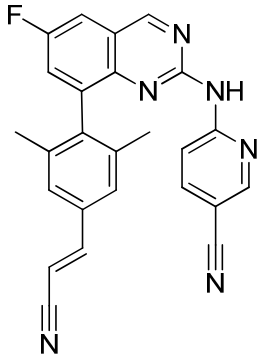
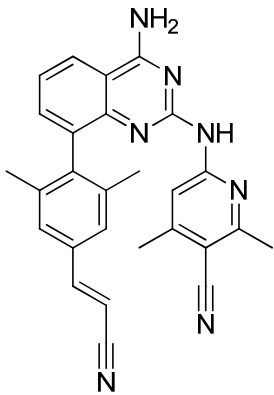
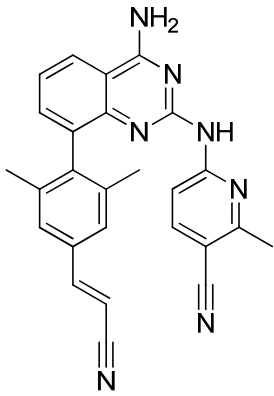
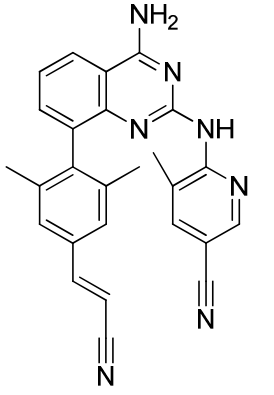
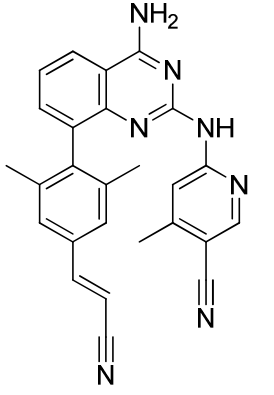
[0099] En una variación, los compuestos se ajustan a al menos uno de las características (a)-(d). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todas) las características (a)-(d). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (b). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b), y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b), y (d).

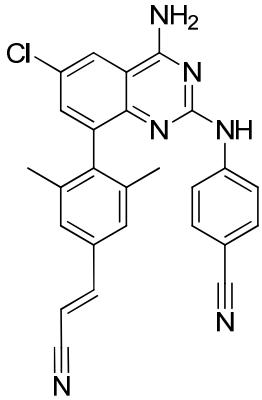
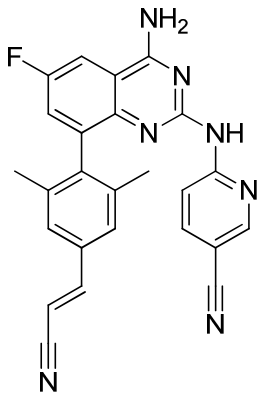
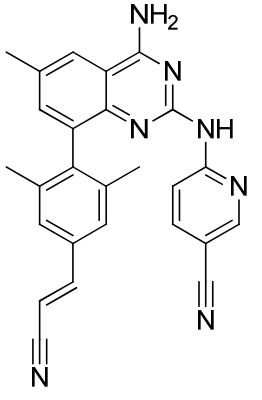
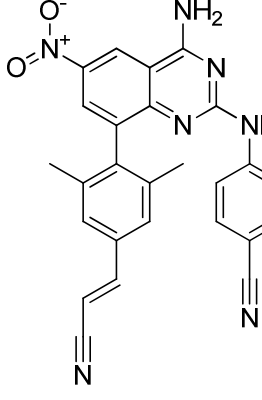
[0100] La presente revelación se relaciona con los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

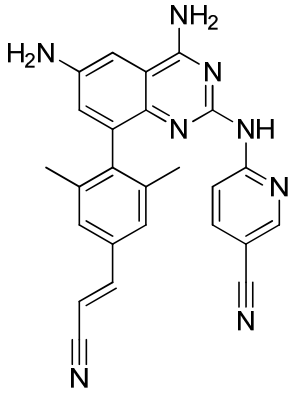
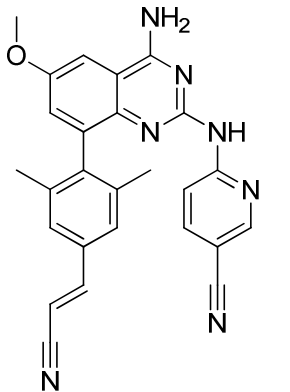
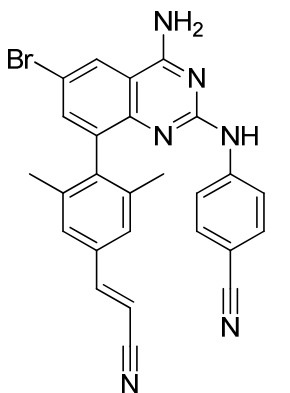
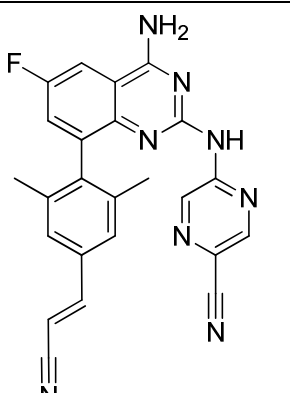
Estructura	ID de Compuesto
	1
	2
	3
	4

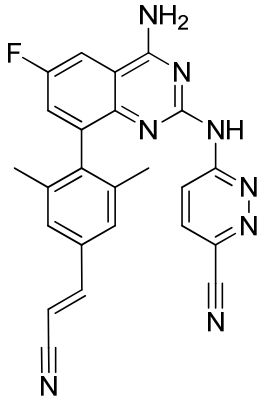
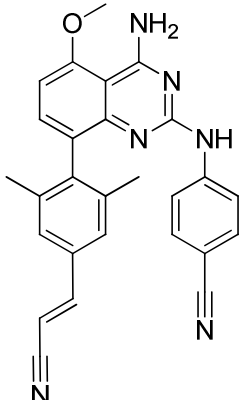
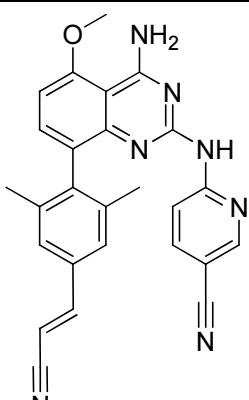
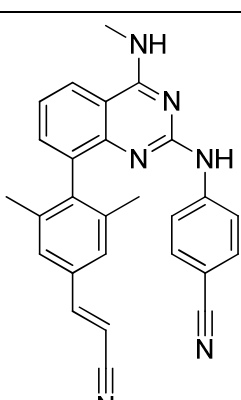
	5
	6
	7
	8

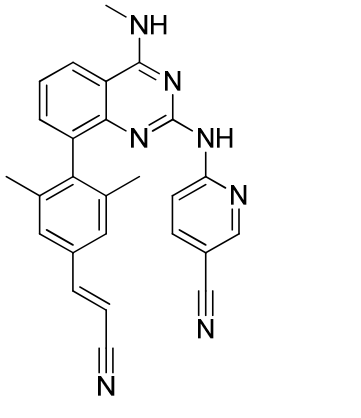
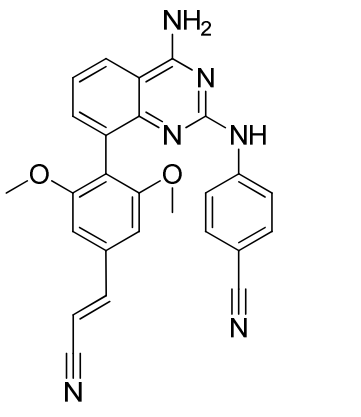
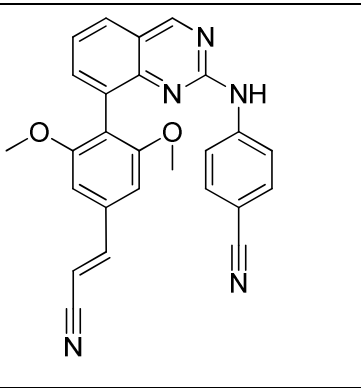
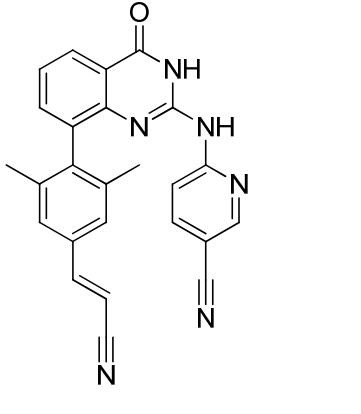
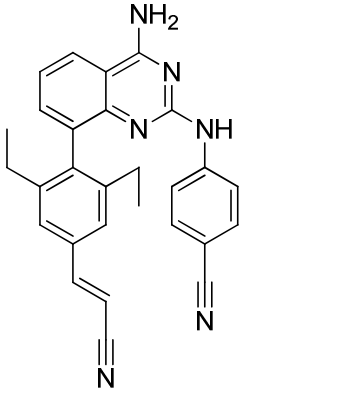
 <chem>Nc1nc2ccccc2n1C3=CC=C(C)C=C3C#Nc4ccncc4C#N</chem>	9
 <chem>Nc1nc2ccccc2n1C3=CC=C(C)C=C3C#Nc4ccncc4C#N</chem>	10
 <chem>Nc1nc2ccccc2n1C3=CC=C(C)C=C3C#Nc4ccncc4C#N</chem>	11
 <chem>Nc1nc2ccccc2n1C3=CC=C(C)C=C3C#Nc4ccncc4C#N</chem>	12
 <chem>Nc1nc2ccccc2n1C3=CC=C(C)C=C3C#Nc4ccncc4C#N</chem>	13

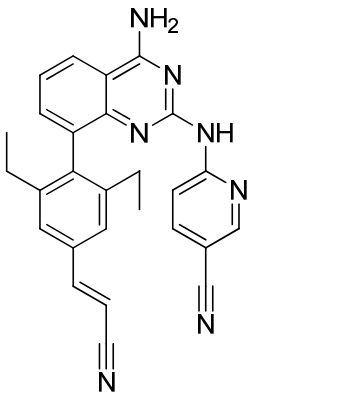
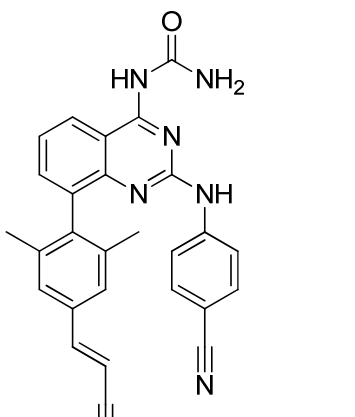
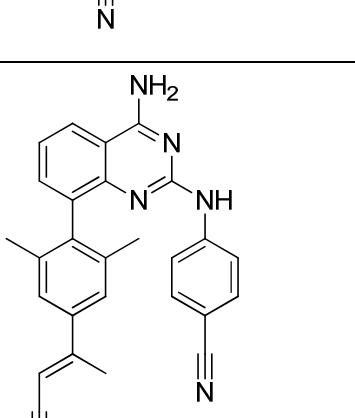
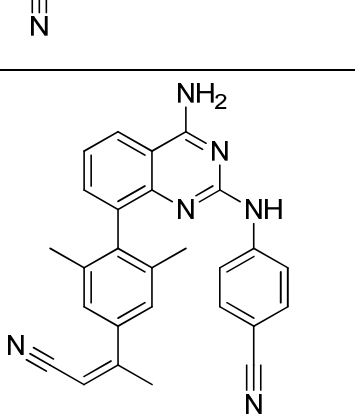
	14
	15
	16
	17
	18

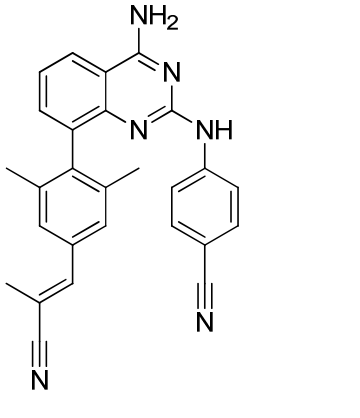
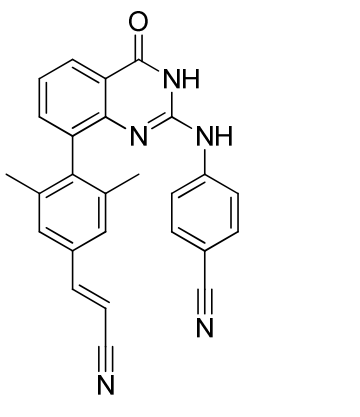
	19
	20
	21
	22

	23
	24
	25
	26

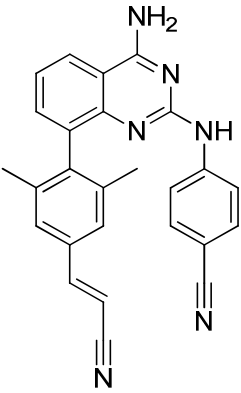
	27
	28
	29
	30

	31
	32
	33
	34
	35

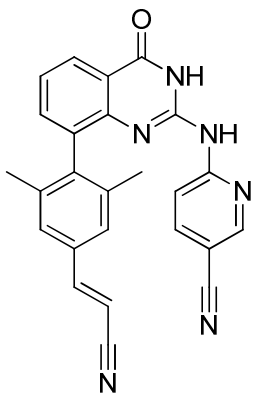
	36
	37
	38
	39

	40
	41

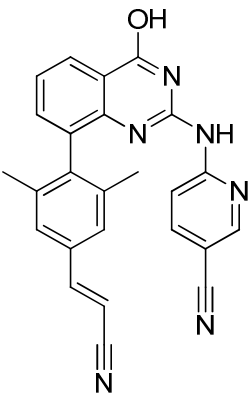
[0101] La presente revelaci3n se relaciona con el siguiente compuesto o un taut3mero o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo:



[0102] La presente revelaci3n se relaciona con el siguiente compuesto o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo:



, y taut3meros del mismo tal como



Composiciones Farmacéuticas

[0103] Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar con portadores convencionales (por *ejemplo*, ingredientes inactivos o material excipiente) que pueden ser seleccionados de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos pueden contener excipientes, incluyendo agentes deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas se pueden preparar en forma estéril, y cuando se destine a la entrega diferente a la administración oral generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes tales como los establecidos en la Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, American Pharmacists Association, 1986. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. En ciertas realizaciones, la composición se refiere a una forma de dosificación sólida, incluyendo una forma de dosificación oral sólida. El pH de una composición puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

[0104] Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El(los) portador(es) es(son) "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y fisiológicamente inocuos para el receptor del mismo.

[0105] Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para diversas vías de administración, incluyendo la administración oral. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo (p.ejm., un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (p.ejm., un portador, excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones se pueden preparar por asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto. Las técnicas y formulaciones

generalmente se encuentran en The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0106] Las composiciones descritas en este documento que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria), incluyendo pero no limitado a cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

[0107] Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires se pueden preparar. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera se puede emplear.

[0108] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto de tratamiento pretendido y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación

para administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (p.ejm, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas realizaciones, el material portador varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso: peso).

[0109] Se debe entender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de estas realizaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0110] En ciertas realizaciones, una composición que comprende un ingrediente activo descrito en este documento (un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una variación no contiene un agente que afecta a la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) en ciertas realizaciones no comprenden un agente que pueda afectar(*por ejemplo, ralentizar, obstaculizar o retardar*) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro ingrediente activo se administran por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de fórmula (I). También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares que se detallan en el presente documento en ciertas realizaciones no comprenden un agente que pueda afectar (*por ejemplo, ralentizar, obstaculizar o retardar*) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencialmente o simultáneamente con un compuesto de cualquiera de fórmula (I).

Métodos de Uso

[0111] Se describe aquí un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es un ser humano que ha sido infectado con el VIH. En ciertas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es un ser humano que ha sido infectado con el VIH, pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es un ser humano que ha sido infectado con el VIH y que ha desarrollado el SIDA. En ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se administra al individuo por separado, secuencial o simultánea con otro ingrediente activo para el tratamiento de VIH, tales como compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, los inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros medicamentos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

[0112] En ciertas realizaciones, un método para tratar o prevenir una infección viral del VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo se da a conocer.

[0113] En ciertas realizaciones, un método para inhibir la replicación del virus del VIH, el tratamiento del SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de cualquiera fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al individuo, se revela.

[0114] En ciertas realizaciones, un método para prevenir una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el individuo se da a conocer. En ciertas realizaciones, el individuo está en riesgo de contraer el virus del VIH, como una persona que tiene uno o más factores de riesgo conocidos por estar asociados con contraer el virus del VIH.

[0115] En ciertas realizaciones, un método para tratar una infección por VIH en un individuo (p.ejm., un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el individuo se da a conocer.

[0116] En ciertas realizaciones, un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de CCR5,

inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros medicamentos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos se da a conocer.

[0117] En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica de una infección viral del VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus VIH (*p.ejm.*, VIH-1) o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano)) se da a conocer.

[0118] En ciertas realizaciones, un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral del VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano) se da a conocer. Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o el SIDA o para el uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA se da a conocer.

[0119] En ciertas realizaciones, el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus del VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano) se da a conocer. En ciertas realizaciones, un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección virus del VIH se da a conocer.

[0120] En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en necesidad de tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

[0121] Se describe aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En una realización, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para uso en un método para tratar una infección viral del VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (*por ejemplo*, un ser humano).

[0122] También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de VIH en un individuo en necesidad del mismo. En ciertas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es un ser humano que ha sido infectado con el VIH. En ciertas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es un ser humano que ha sido infectado con el VIH, pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es un individuo en riesgo de

desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesite, es un ser humano que ha sido infectado con el VIH y que se ha desarrollado el SIDA.

[0123] También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

[0124] También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[0125] En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser utilizados como una herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto o *in vitro*).

Vías de Administración

[0126] Uno o más compuestos descritos en el presente documento que son de la Fórmula (I) (también denominado aquí como ingredientes activos) se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, el estado del receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son biodisponibles oralmente y pueden ser dosificados oralmente.

Régimen de dosis

[0127] El compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (I), se puede administrar a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz para un período de tiempo deseado o la duración, tal como al menos aproximadamente un mes, por lo menos cerca de 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, por lo menos unos 6 meses o al menos alrededor de 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en una programación diaria o intermitente durante la duración de la vida del individuo.

[0128] La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I y III se puede ajustar en el transcurso del tratamiento, por ejemplo, basado en el juicio del médico encargado.

[0129] El compuesto se puede administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En un aspecto, el compuesto se administra una vez al día.

[0130] Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de fórmula (I)) se puede administrar en una cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I que es eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 10 mg a 1.000 mg de compuesto, tal como 75 mg a 100 mg del compuesto.

Combinaciones

[0131] En ciertas realizaciones, un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano tiene o está en riesgo de tener la infección se da a conocer, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, un método para tratar una infección por VIH en un ser humano tiene o está en riesgo de tener la infección se da a conocer, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0132] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH.

[0133] También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro ingrediente activo para el tratamiento del VIH, para uso en un método de tratamiento o prevención de VIH. En una realización, se selecciona el otro ingrediente activo para el tratamiento de VIH a partir del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros medicamentos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

[0134] También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de VIH, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con otro ingrediente activo para el tratamiento de VIH. En una realización, se selecciona el otro ingrediente activo para el tratamiento de VIH a partir del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros medicamentos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos

[0135] Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto o de 75 mg 100 mg del compuesto).

[0136] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo farmacéuticamente vehículo, diluyente o excipiente se dan a conocer.

[0137] En una realización, los kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales se dan a conocer.

[0138] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa de VIH, inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (por ejemplo, inhibidores de fusión) y los inhibidores de unión CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración de VIH, agentes de reversión de latencia (por ejemplo, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores

del proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC), e inhibidores de Brd4), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos interruptores de la cápside, inhibidores de nucleocápside p7 de VIH (NCp7), inhibidores de la proteína de la cápside p24 de VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias inmunológicas (por ejemplo, moduladores PD-1, moduladores Pd-L1, moduladores de receptores tipo toll, agonistas de IL-15), anticuerpos de VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), incluyendo los dirigidos a gp120 o gp41 del VIH, medicamentos de combinación para el VIH, inhibidores de la proteína matriz p17 de VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de cis-trans peptidil-prolil isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor de C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores de genes vif del VIH, inhibidores del factor de infectividad viral de VIH-1, inhibidores de la proteína Tat, moduladores Nef de VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, los inhibidores de la nucleoproteína, moduladores factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de VIH ribonucleasa H, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de no integrina 1 de acaparamiento ICAM-3 dendritica, inhibidores de proteína GAG de VIH, inhibidores de la proteína POL de VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de quinasa desoxicitidina, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP, inhibidores del complejo cebador de transcriptasa inversa, inhibidores de PI3K, compuestos tales como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) and WO 2012/003498 (Gilead Sciences) and WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para tratar VIH, y combinaciones de los mismos.

[0139] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o

nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) de VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

[0140] En ciertas realizaciones un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más de otros compuestos útiles para el tratamiento del VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento de VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) de VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

[0141] En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Fármacos de combinación seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), dolutegravir+abacavir sulfato +lamivudina, dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina , lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir+rilpivirina, atazanavir sulfato + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato + emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsina, darunavir + tenofovir alafenamida hemifumarato+ emtricitabina + cobicistat, APH-08¹², raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), atazanavir sulfato + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, abacavir sulfato +lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), tenofovir + lamivudina y lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato;

(2) inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, calcio fosamprenavir, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911,

(3) inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste de delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC-292

(4) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfazid, fozivudina tidoxil, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, tidoxil fosalvudina, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil fumarato, hemifumarato disoproxil fumarato, alafenamida tenofovir, hemifumarato alafenamida tenofovir, tenofovir alafenamida tenofovir, adefovir, adefovir dipivoxil y festinavir;

(5) inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetil ácido cafeico, derivados éster de ácido cafeico fenetilo, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, los derivados de la quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir andcabotegravir;

(6) inhibidores de la integrasa (NCINI) de VIH en sitio no catalítico, o alostérico, seleccionados del grupo que consiste en CX- 05168, CX-05 045 y CX-14442;

(7) inhibidores de gp41 de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtide y albuvirtida;

(8) inhibidores de la entrada de VIH seleccionados del grupo que consiste en cenicriviroc;

(9) inhibidores de la gp120 del VIH seleccionado entre el grupo constituido por Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;

(10) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK - 220) y vMIP (Haimipu);

(11) inhibidores de la unión de CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;

(12) inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;

(13) potenciadores farmacocinéticas seleccionados del grupo que consiste de cobicistat y ritonavir;

(14) terapias inmunológicas seleccionadas del grupo que consiste en DermaVir, interleucina-7, lexgenleucel-T (VRX-496), plaquenil (hidroxicloroquina), Proleucina (aldesleucina, IL-2) , interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma, hidroxiurea, micofenolato de mofetilo (MPA) y su micofenolato de mofetilo derivado éster (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL- 2 XL, IL-12, polietilenimina polímero (PEI), GEPON, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de receptores tipo toll(TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 , TLR10, TLR11, tlr12 y tlr13), rintatolimod e IR-103;

(15) vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas de péptidos, vacunas subunidad de proteína recombinante, las vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna pseudovirión), vacunas de péptidos CD4 derivados, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC VIH (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante ADN multiclado (rAd5), Pennvax-G, VRC-VIH MAB060-00-AB, AVX-101, Tat Oyi vacuna, AVX-201, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, vacuna VSVIN VIH-1 gag , vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX , HIVAX-2, NYVAC-VIH-PT1, NYVAC-VIH-PT4, DNA-VIH-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-VIH-1, Ad-4 (Ad4-env Clado C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR y DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

(16) anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, BITES®, XmAbs®, TandAbs ®, derivados Fab) incluyendo BMS-936559, TMB-360 y los dirigidos a la gp120 del VIH o gp41 seleccionado del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 y VRC07;

(17) agentes de reversión de latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de histona desacetilasa, tales como Romidepsin, vorinostat, panobinostat; Los inhibidores del proteasoma tales como Velcade; proteína quinasa C (PKC) activadores tales como indolactama, Prostratin, Ingenol B y DAG-lactonas, ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, los inhibidores de Brd4, IL-15, JQ1, disulfiram, y anfotericina B;

(18) inhibidores de la nucleocápside p7 de VIH (NCp7) seleccionados del grupo constituido por azodicarbonamida;

(19) inhibidores de maduración de VIH seleccionados del grupo que consiste de BMS-955176 y GSK-2.838.232;

(20) inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, sodio rigosertib, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosine, RG-7666, GSK-2.636.771, DS-7423, panulisib, GSK-2.269.557, GSK-2.126.458, CUDC-907, PQR-309, la JIFE-040093, pilaralisib, BAY-1.082.439, mesilato puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3.023.414, SAR-260.301 y CLR-1401,

(21) los compuestos descritos en el documento WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Recursos Pharma), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013 / 091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012 / 003497 (Gilead Sciences), WO2014 / 100323 (Gilead Sciences), WO2012 / 145728 (Gilead Sciences), WO2013 / 159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences); y

(22) otros fármacos para el tratamiento de VIH seleccionado entre el grupo que consiste en TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, Nov-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, SCY-635, Prolastin, ácido 1,5-dicafeoilquinico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide yd PA-1050040 (PA-040).

[0142] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con

cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y / o pueden ser seleccionados a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de de transcriptasa inversa de VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH. En otra realización específica, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH. En una realización adicional, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH. En una realización adicional, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un Inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos Inhibidores nucleósidos o nucleótidos de transcriptasa inversa de VIH.

[0143] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtide , Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato +lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild ® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), rilpivirina, rilpivirina clorhidrato, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), atazanavir, atazanavir sulfato, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir , emtricitabina , atazanavir_sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina,

AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, nelfinavir mesilato, interferon, didanosina, stavudina, indinavir, indinavir sulfato, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, saquinavir mesilato, aldesleukin, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, delavirdina mesilato, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazid, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0144] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0145] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0146] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionados del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0147] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionados del grupo que consiste en: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0148] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se revela en el presente documento (p.ejm., un compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar con los agentes revelados en el presente documento en cualquier cantidad de dosis del compuesto (p.ejm., desde 10 mg a 1000 mg de compuesto, 10 mg a 500 mg, o 75 mg a 100 mg de compuesto) los mismos que si cada combinación de dosis se listara específica e individualmente

[0149] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se revela en el presente documento (p.ejm., un compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar con los agentes revelados en el presente documento en cualquier cantidad de dosis del compuesto (p.ejm., desde 10 mg a 1000 mg de compuesto, 10 mg a 500 mg, o 75 mg a 100 mg de compuesto) los mismos que si cada combinación de dosis se listara específica e individualmente

[0150] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto revelado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultaneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0151] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosis unitaria para administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosis sólida para administración oral.

[0152] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La co-administración de un compuesto descrito en este documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más adicional agentes terapéuticos están presentes en el cuerpo del paciente.

[0153] La co-administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguida, en segundos o minutos mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente memoria.

[0154] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método para tratar una infección por VIH en un ser humano tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de

uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0155] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable se proporcionan.

[0156] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH.

[0157] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro, o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro, o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y / o pueden ser seleccionadas a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de Terapia de combinación de VIH

[0158] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Co-administración de un compuesto descrito en este documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0159] La co-administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto según la invención puede ser administrado en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguida, en segundos o minutos mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos. En otras realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En aún otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente memoria.

[0160] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0161] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más de otros compuestos útiles para el tratamiento del VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento de VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos o nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH en sitio catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

[0162] En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día.

Terapia de combinación de VIH

[0163] En En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico

adicional se selecciona del grupo que consiste de la combinación de fármacos para el VIH, otros fármacos para el tratamiento de VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de integrasa de VIH, inhibidores de la entrada de VIH, inhibidores de la maduración de VIH, agentes de reversión de latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunológicas, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de cis-trans peptidil-prolil isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor de C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores de genes vif del VIH, inhibidores del factor de infectividad viral de VIH-1, inhibidores de la proteína Tat, moduladores Nef de VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, los inhibidores de la nucleoproteína, moduladores factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de VIH ribonucleasa H, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de no integrina 1 de acaparamiento ICAM-3 dendritica, inhibidores de proteína GAG de VIH, inhibidores de la proteína POL de VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de quinasa desoxicitidina, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP, inhibidores del complejo cebador de transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH, y combinaciones de los mismos.

Fármacos de combinación del VIH

[0164] Ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); Complera® (Eviplera®:rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF + FTC); darunavir, hemifumarato alafenamida tenofovir, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato de tenofovir; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; alafenamida tenofovir y emtricitabina; alafenamida tenofovir, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir y emtricitabina hemifumarato alafenamida; tenofovir hemifumarato alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida

hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; De COMBIVIR[®] (zidovudina y lamivudina; AZT + 3TC); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC + 3TC); KALETRA[®] (Aluvia[®]; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ[®] (dolutegravir, abacavir, lamivudina y); TRIZIVIR[®] (sulfato de abacavir, zidovudina, lamivudina y, ABC + AZT + 3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir, lamivudina y; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato de tenofovir; doravirine, lamivudina y tenofovir disoproxil; lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; VACC-4x y romidepsin; y APH-0812.

Otros medicamentos contra el VIH

[0165] Los ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastina, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7- SHL-TAR-CCR5Rz, la terapia génica AAV-eCD4-Ig, la terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HS-10234, la OMI-3100, IND- 02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, noviembre-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111 , TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

Inhibidores de Proteasa de VIH

[0166] Ejemplos de inhibidores de la proteasa de VIH proteasa incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, indinavir sulfato, lopinavir, nelfinavir, nelfinavir mesilato, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesilato, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, y TMC-310911.

Inhibidores de Transcriptasa inversa de VIH

[0167] Ejemplos de inhibidores no nucleósido o no nucleótido de transcriptasa inversa de VIH incluyen dapivirina, delavirdina, delavirdinaa mesilato, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023, y VM-1500.

[0168] Ejemplos de VIH inhibidores nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa de VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX[®] y VIDEX EC[®] (didanosine, ddl), abacavir, abacavir sulfato, alovudina,

apricitabina, censavudina, didanosine, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazid, estavudina, zalcitabina, zidovudina, y KP-1461.

Inhibidores de la integrasa de VIH

[0169] Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, los derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de ácido cafeico fenetil, derivados de éster del ácido cafeico fenetil, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, y cabotegravir.

[0170] Ejemplos de inhibidores de la integrasa (NCINI) de sitio no catalítico o alostérico de VIH, incluyen CX-05045, CX-05168, T-169 y CX-14442.

Inhibidores de entrada del VIH

[0171] Ejemplos de inhibidores de la entrada del VIH (fusión) incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión de CD4, inhibidores de gp120, y los inhibidores de CXCR4.

[0172] Ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680, y vMIP (Haimipu).

[0173] Ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, y sifuvirtida.

[0174] Ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab.

[0175] Ejemplos de inhibidores de la gp120 incluyen Radha-108 (receptol) y BMS-663068

[0176] Ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de Maduración de VIH

[0177] Ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de reversión de latencia

[0178] Ejemplos de agentes de reversión de latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) , inhibidores de proteasoma tales como Velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), inhibidores del bromodominio BET 4 (Brd4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanihidroxámico, o suberoilo, anilida, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B, y GSK-343.

[0179] Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsin, vorinostat y panobinostat.

[0180] Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratin, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de Cápside

[0181] Ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos interruptores de cápside, inhibidores de nucleocápside p7 de VIH (NCp7) tales como azodicarbonamida, y los inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH.

Las terapias inmunológicas

[0182] Los ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo Toll como TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, tlr12 y tlr13; moduladores de proteína de muerte celular programada 1 (PD-1); moduladores de ligando de muerte programada 1 (PD-L1) ; agonistas de IL-15 ; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); Proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; alfa interferón pegilado; gamma interferón; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su micofenolato de mofetilo derivado éster (MMF); ribavirina; polietilenimina polímero (PEI); GEPON; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; GS-9620; BMS-936559; y IR-103.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0183] Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotato, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosine, pictilisib, pilaralisib, mesilato puquitinib, rigosertib, sodio rigosertib, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2.126.458, GSK-2.269.577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-

3.023.414, MLN-1117, PQR- 309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos , y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos"

[0184] Ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs[®], DUOBODIES[®], picaduras[®], XmAbs[®], TandAbs[®], derivados Fab, BMS-936559, TMB-360, y los dirigidos a la gp120 del VIH o gp41 .

[0185] Ejemplos de los dirigidos a gp120 o gp41 del VIH incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, MGD-014 y VRC07.

Potenciadores farmacocinéticos

[0186] Ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir

Otros agentes terapéuticos

[0187] Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos descritos en el documento WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania) , US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim); y US 20100143301 (Gilead Sciences).

Vacunas contra el VIH

[0188] Ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC VIH (vCP1521) / AIDSVAX B / E (gp120) (RV144) , gp120

vacuna monomérica contra el subtipo C de VIH-1, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), VACC-4x, VACC-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante ADN multiclado -5 (rAd5), PENNVAX-G, PENNVAX-GP, VRC-VIH MAB060-00-AB, vacuna contra el VIH-Trimix-mRNA, el VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3 / VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-MultiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN VIH-1 gag, SeV-Gag vacuna, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-VIH-PT1, NYVAC-VIH-PT4, DNA-VIH-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-VIH-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.VIH-Env, Ad26.Mod.VIH vacuna, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a un virus tal como pseudovirion.

Terapia de combinación de VIH

[0189] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; tenofovir alafenamida hemifumarato; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); dolutegravir, abacavir sulfato, y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtide; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfato y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (abacavir sulfato, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; rilpivirina clorhidrato; atazanavir sulfato y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; atazanavir sulfato; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfato y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirine; nelfinavir; nelfinavir mesilato; interferon; didanosine; estavudina; indinavir; indinavir sulfato; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; saquinavir mesilato; aldesleukin; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; delavirdina mesilato; Radha-108 (receptol); Hlviral; lamivudina y tenofovir disoproxil

fumarato; efavirenz, lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazid; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; abacavir; y abacavir sulfato.

[0190] En una realización específica, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH. En otra realización específica, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH. En una realización adicional, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un Inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos Inhibidores nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH.

[0191] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0192] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0193] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionados del grupo que consiste en abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionados del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0194] En una realización particular, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionados del grupo que consiste en

tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0195] Un compuesto como se revela en el presente documento (p.ejm., cualquier compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosis del compuesto de Fórmula (I) (p.ejm., desde 50 mg a 1000 mg de compuesto).

[0196] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se revela en el presente documento (p.ejm., un compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosis del compuesto (p.ejm., de 50 mg a 500 mg de compuesto) los mismos que si cada combinación de dosis se listara específica e individualmente.

[0197] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se revela en el presente documento

(p.ejm., un compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosis del compuesto (p.ejm., from 50 mg a 500 mg de compuesto) los mismos que si cada combinación de dosis se listara específica e individualmente.

[0198] En una realización, kits que comprenden un compuesto revelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p.ejm., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales se proporcionan.

Kits y Artículos de Fabricación

[0199] La presente descripción se refiere a un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para su uso en la inhibición de una transcriptasa inversa del VIH, tal como para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o el SIDA o como una herramienta de investigación. Las instrucciones de uso son generalmente las instrucciones escritas, aunque de los medios de almacenamiento electrónico (*por ejemplo*, disquetes magnéticos o disco óptico) que contienen instrucciones también son aceptables.

[0200] La presente descripción también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado a dicho(s) contenedor (es) puede ser una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que refleje la aprobación por la agencia para la fabricación, uso o venta para la administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) puede envasarse en recipientes separados o algunos componentes se pueden combinar en un solo contenedor en el que la reactividad cruzada y la vida útil permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, envases a granel (por ejemplo, paquetes multidosis) o dosis sub-unitarias. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos y las instrucciones para el uso y ser envasados en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en las farmacias (por ejemplo, las farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

[0201] También se describen artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un embalaje adecuado para el uso en los métodos descritos aquí. Los envases adecuados se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además estar esterilizadas y / o selladas.

[0202] La presente descripción también se refiere a procesos y productos intermedios útiles para la preparación de los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0203] Muchas referencias generales que ofrecen los esquemas y condiciones de síntesis química conocida comúnmente útiles para sintetizar los compuestos descritos están disponibles (véase, por ejemplo, Smith, *Advanced Organic Chemistry* de marzo: Reacciones, Mecanismos y Estructura, 7^a edición, Wiley-Interscience, 2013.)

[0204] Los compuestos como se describe aquí pueden ser purificados por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en columna y cromatografía de intercambio iónico. Cualquier fase estacionaria adecuada se puede utilizar, incluyendo las fases normales e invertidas, así como resinas iónicas. Más típicamente los compuestos descritos se purifican a través de cromatografía de gel de sílice y / o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introducción a la moderna Cromatografía Líquida*, 2^a ed., Ed. LR Snyder y JJ Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *cromatografía de capa fina*, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

[0205] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y / o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como TW Greene y PGM Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, 4^a ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

[0206] Entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora con referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general de la presente memoria y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diferentes compuestos en el presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes deseados en última instancia, se realizarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para dar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en el lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que puede ser llevado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones que se muestran en los esquemas siguientes

se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones descritas en los esquemas generales se ejecuta preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la fórmula (I).

[0207] Síntesis de compuestos representativos de la presente descripción se describen en los esquemas de abajo, y los ejemplos particulares que siguen.

[0208] Las formas de realización también se dirigen a procesos y productos intermedios útiles para la preparación de los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0209] Muchas referencias generales que ofrecen los esquemas sintéticos químicos comúnmente conocido y condiciones útiles para sintetizar los compuestos descritos están disponibles (véase, por ejemplo, Smith, *Advanced Organic Chemistry* de marzo: Reacciones, Mecanismos y Estructura, 7^a edición, Wiley-Interscience, 2013.). *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2-21, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad, proporciona una revisión de azufre (VI) de intercambio de fluoruro, que también puede ser útil en los esquemas sintéticos.

[0210] Los compuestos como se describe aquí pueden ser purificados por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en columna y cromatografía de intercambio iónico. Cualquier fase estacionaria adecuada se puede utilizar, incluyendo las fases normales e invertidas, así como resinas iónicas. Más típicamente los compuestos descritos se purifican a través de cromatografía de gel de sílice y / o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introducción a la moderna Cromatografía Líquida*, 2^a ed., Ed. LR Snyder y JJ Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *cromatografía de capa fina*, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

[0211] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y / o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como TW Greene y PGM Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, 4^a ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

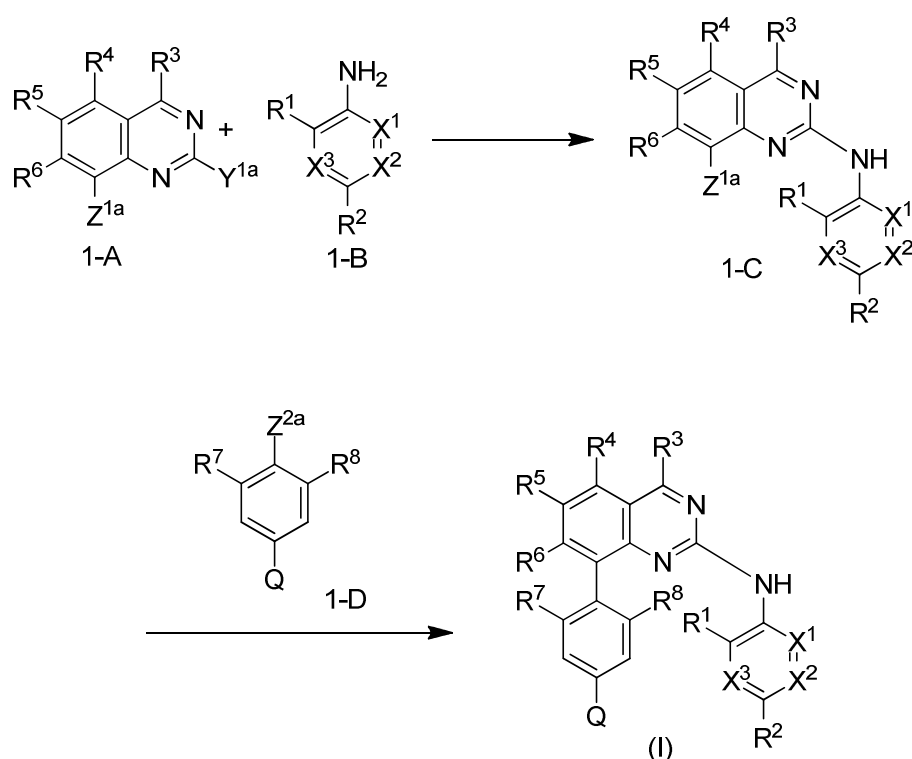
[0212] Entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora con referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general de la presente memoria y los ejemplos específicos que siguen.

Los artesanos reconocerán que, para obtener los diferentes compuestos en el presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes deseados en última instancia, se realizarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para dar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en el lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que puede ser llevado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones que se muestran en los esquemas siguientes se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones descritas en los esquemas generales puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la fórmula (I).

[0213] Síntesis de compuestos representativos de la presente descripción se describen en los esquemas de abajo, y los ejemplos particulares que siguen.

[0214] El Esquema 1 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

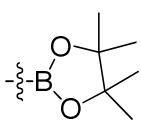
Esquema 1



[0215] En el esquema 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , y Q son como se define en el presente documento. También en el esquema 1, como se discute más adelante, Y^{1a} , Z^{1a} , y Z^{2a} son fragmentos precursores para formar los enlaces y fragmentos apropiados en Fórmula (I). Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o vía procesos sintéticos bien establecidos. La síntesis de Fórmula 1-D se discute más adelante en los esquemas 4 y 5.

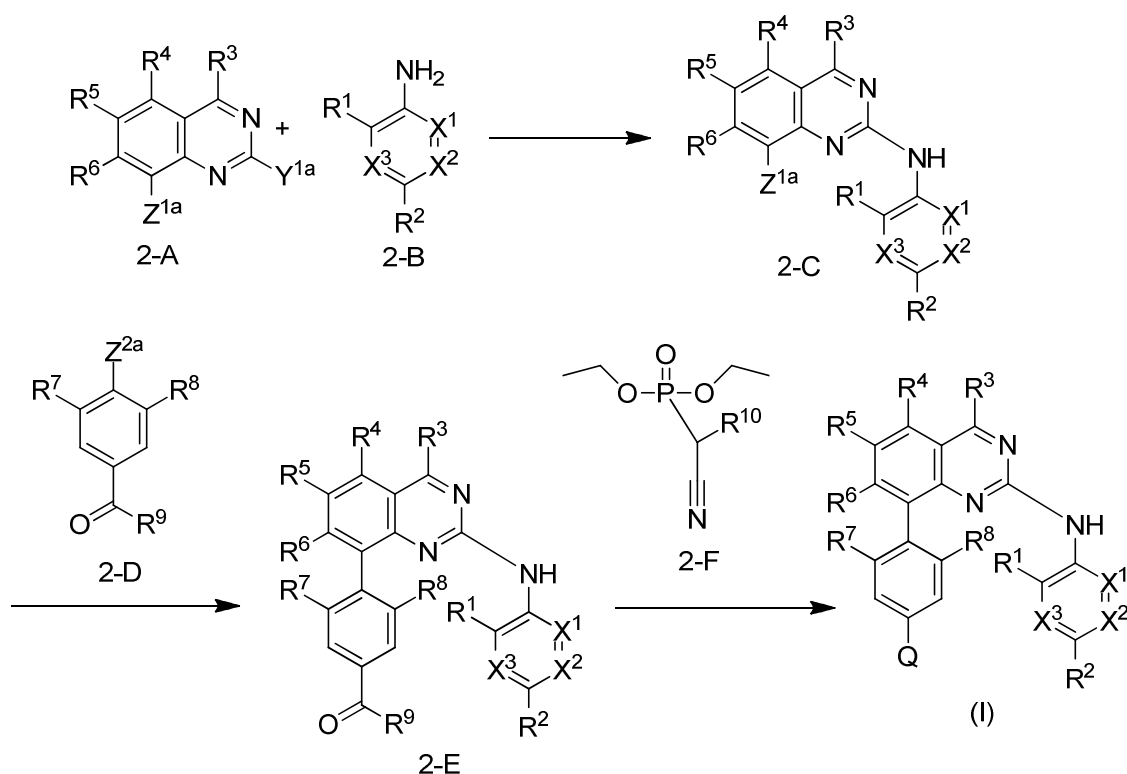
[0216] En el esquema 1, una reacción de sustitución nucleofílica entre Fórmula 1-A y 1-B ocurre para producir un compuesto de Fórmula 1-C. El grupo amino de Fórmula 1-B reacciona con Fórmula 1-A para desplazar Y^{1a} , que es un grupo saliente, tal como halógeno, triflato, mesilato, y tosilato. En ciertos casos, Y^{1a} es halógeno, tal como yodo, bromo, o cloro.

[0217] Con referencia continuada a Esquema 1, una reacción de acople entre Fórmula 1-C y 1-D ocurre para producir un compuesto de Fórmula (I). En ciertos casos, una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto organoborado (p.ejm., Reacción de acople de Suzuki) se puede utilizar. Con una reacción de acople de Suzuki, Z^{1a} en Fórmula 1-C puede estar un haluro, tal como yodo o bromo y Z^{2a} en Fórmula 1-D puede ser un ácido borónico o éster de ácido

borónico. En ciertos casos, Z^{2a} es . En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio o 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno paladio dicloruro.

[0218] Con referencia continuada a Esquema 1, como reacción de acople alternativa entre Fórmula 1-C y 1-D, una reacción catalizada por paladio entre un compuesto de organoestaño y un haluro de arilo (p.ejm., Reacción de acople de stille) se puede utilizar para producir un compuesto de Fórmula (I). Con la reacción de Stille, Z^{1a} en Fórmula 1-C puede ser un fragmento de organoestaño ($-\text{SnR}_4$, donde R es un grupo alquil) y Z^{2a} en Fórmula 1-D puede ser un haluro, tal como yodo, o bromo. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0).

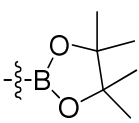
[0219] Esquema 2 es otra síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 2

[0220] En el esquema 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X^1 , X^2 , X^3 , y Q son como se define en el presente documento. También en el esquema 2, como se discute más adelante, Y^{1a} , Z^{1a} , y Z^{2a} son fragmentos precursores para formar los enlaces y fragmentos apropiados en Fórmula (I). Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o vía procesos sintéticos bien establecidos.

[0221] En el esquema 2, una reacción de sustitución nucleofílica entre Fórmula 2-A y 2-B ocurre para producir un compuesto de Fórmula 2-C. El grupo amino de Fórmula 2-B reacciona con Fórmula 2-A para desplazar a Y^{1a} , que es un grupo saliente, tal como halógeno, triflato, mesilato, y tosilato. En ciertos casos, Y^{1a} es halógeno, tal como yodo, bromo, o cloro.

[0222] Con referencia continuada a Esquema 2, una reacción de acople entre Fórmula 2-C y 2-D ocurre para producir Fórmula 2-E. En ciertos casos, una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto organoborado (p.ejm., Reacción de acople de Suzuki) se puede utilizar. Con una reacción de acople de Suzuki, Z^{1a} en Fórmula 2-C puede ser un haluro, tal como yodo o bromo y Z^{2a} en Fórmula 2-D puede ser un ácido borónico o éster de ácido borónico. En ciertos

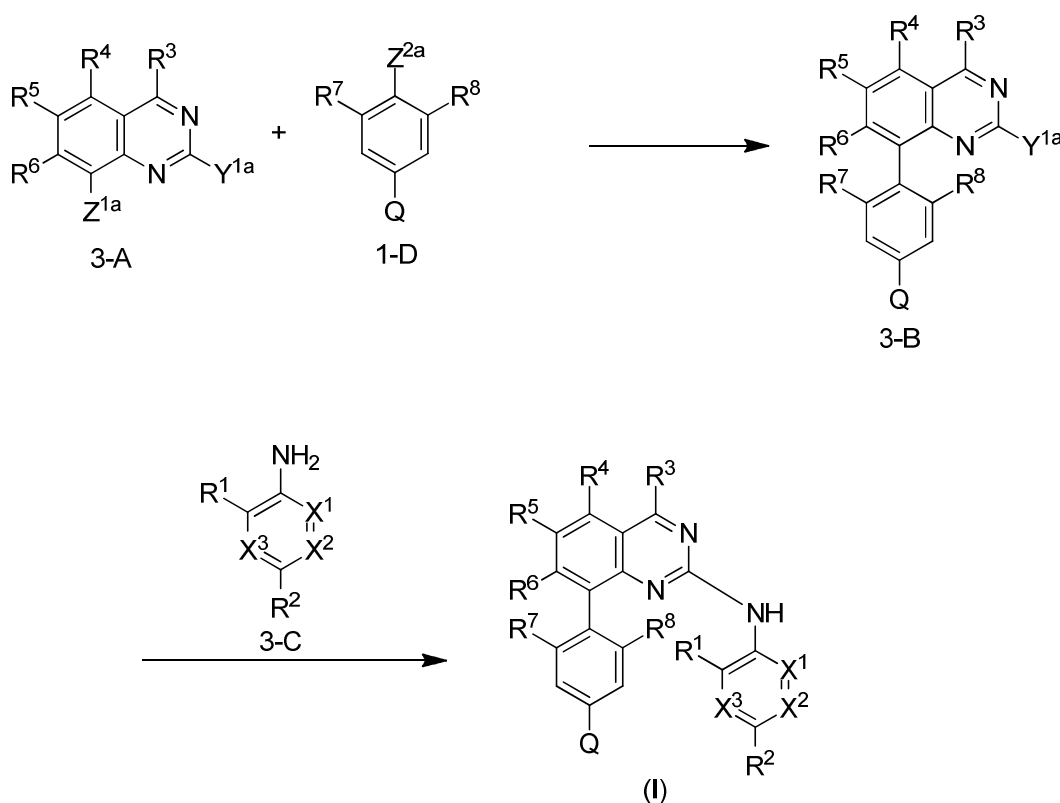
casos, Z^{2a} es . En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilofosfino)ferroceno paladio o 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno paladio dicloruro.

[0223] Con referencia continuada a Esquema 2, como reacción de acople alternativa entre Fórmula 2-C y 2-D, una reacción catalizada por paladio entre un compuesto de organoestaño y un haluro de arilo (p.ejm., Reacción de acople de stille) se puede utilizar para producir un compuesto de Fórmula (I). Con la reacción de Stille, Z^{1a} en Fórmula 2-C puede ser un fragmento de organoestaño ($-\text{SnR}_4$, donde R es un grupo alquil) y Z^{2a} en Fórmula 2-D puede estar un haluro, tal como yodo o bromo. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como bis(tri-*tert*-butilofosfina)paladio(0).

[0224] Con referencia continuada a Esquema 2, una reacción de acople entre Fórmula 2-D y 2-E ocurre para producir un compuesto de Fórmula (I). En ciertos casos, una reacción de acople entre un carbanión de fosfonato estabilizado y un aldehído (p.ejm., reacción de Horner-Wadsworth-Emmons) se puede utilizar.

[0225] Esquema 3 es otra síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

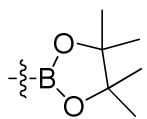
Esquema 3



[0226] En el esquema 3, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , y Q son como se define en el presente documento. También en el esquema 3, como se discute más adelante, Y^{1a} , Z^{1a} , y Z^{2a} son fragmentos precursores para formar los enlaces y fragmentos apropiados en Fórmula (I). Los materiales de partida se pueden obtener

a partir de fuentes comerciales o vía procesos sintéticos bien establecidos. La síntesis de Fórmula 1-D se discute más adelante en los esquemas 4 y 5.

[0227] Con referencia a Esquema 3, una reacción de acople entre Fórmula 3-A y 1-D ocurre para producir Fórmula 3-B. En ciertos casos, una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto organoborado (p.ejm., Reacción de acople de Suzuki) se puede utilizar. Con una reacción de acople de Suzuki, Z^{1a} en Fórmula 3-A puede ser un haluro, tal como yodo o bromo y Z^{2a} en Fórmula 1-D puede ser un ácido borónico o éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z^{2a} es



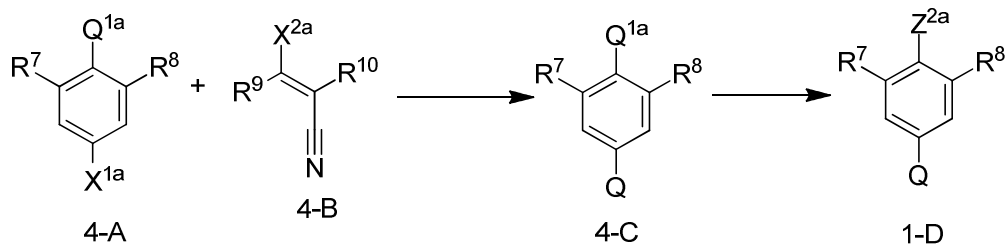
. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro.

[0228] Con referencia continuada a Esquema 3, como reacción de acople alternativa entre Fórmula 3-A y 1-D, una reacción catalizada por paladio entre un compuesto de organoestaño y un haluro de arilo (p.ejm., Reacción de acople de stille) se puede utilizar para producir un compuesto de Fórmula (I). Con la reacción de Stille, Z^{1a} en Fórmula 1-C puede ser un fragmento de organoestaño ($-\text{SnR}_4$, donde R es un grupo alquil) y Z^{2a} en Fórmula 1-D puede estar un haluro, tal como yodo, o bromo. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0).

[0229] Con referencia continuada a Esquema 3, una reacción de sustitución nucleofílica entre Fórmula 3-B y 3-C ocurre para producir un compuesto de Fórmula (I). El grupo amino de Fórmula 3-C reacciona con Fórmula 3-B para desplazar a Y^{1a} , que es un grupo saliente, tal como halógeno, triflato, mesilato, y tosilato. En ciertos casos, Y^{1a} es halógeno, tal como yodo, bromo, o cloro.

[0230] Esquema 4 muestra una síntesis representativa de Fórmula 1-D. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 4

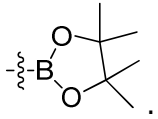


[0231] En el esquema 4, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y Q son como se define en el presente documento. También en el esquema 4, como se discute más adelante, Q^{1a} , X^{1a} , y X^{2a} son fragmentos precursores para formar los enlaces y fragmentos apropiados en

Fórmula 1-D. Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o vía procesos sintéticos bien establecidos.

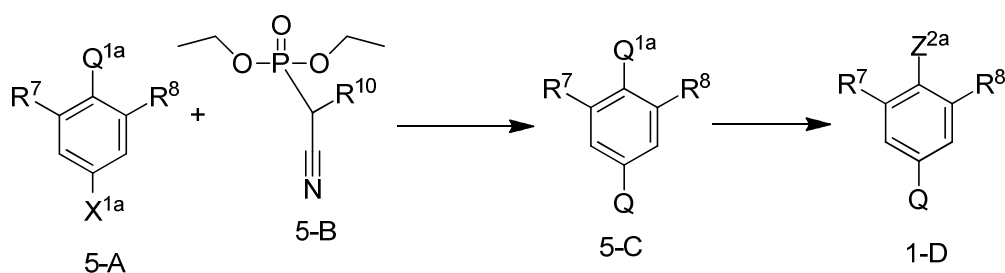
[0232] En el esquema 4, una reacción de acople entre Fórmula 4-A y 4-B ocurre para producir Fórmula 4-C. En ciertos casos, una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto alqueno (p.ejm., Reacción de acoplamiento de Heck) se puede utilizar. Con una reacción de acoplamiento de Heck, X^{1a} en Fórmula 4-A puede ser un haluro, tal como yodo, o bromo y X^{2a} en Fórmula 4-B puede ser hidrógeno. La reacción de acoplamiento de Heck puede ser llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (ii) en a combinación con tri(o-tolil)fosfina.

[0233] Con referencia continuada al Esquema 4, Q^{1a} en Fórmula 4-A y 4-C es un fragmento precursor para un ácido borónico o éster de ácido borónico en Fórmula 1-D, en donde Z^{2a} es un ácido borónico o éster de ácido borónico. Una reacción de borilación de Fórmula 4-C ocurre para producir un compuesto de Fórmula 1-D. En ciertos casos, una reacción de acoplamiento cruzado de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) con un haluro de arilo (p.ejm., reacción de borilación de Miyaura) se puede utilizar. Con una reacción de borilación de Miyaura, Q^{1a} en Fórmula 4-C puede ser un haluro, tal como yodo, o bromo. En ciertos casos, Fórmula 4-C puede reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-

dioxaborolano) para proporcionar para la Fórmula 1-D, en la que Z^{2a} es . En ciertos casos, el paso de borilación incluye un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (ii) en una combinación con diciclohexilo(2,6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina. Otras reacciones de borilación se pueden utilizar.

[0234] Esquema 5 muestra otra síntesis representativa de Fórmula 1-D. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 5

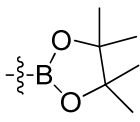


[0235] En el esquema 5, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y Q son como se define en el presente documento. También en el esquema 5, como se discute más adelante, Q^{1a} y X^{1a} son fragmentos precursores para formar los enlaces y fragmentos apropiados en

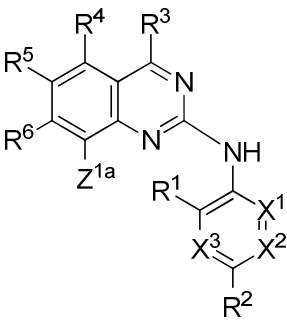
Fórmula 1-D. Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o vía procesos sintéticos bien establecidos.

[0236] En el esquema 5, una reacción de acople entre Fórmula 5-A y 5-B ocurre para producir Fórmula 5-C. En ciertos casos, una reacción de acople entre un carbanión de fosfonato estabilizado y un aldehído (p.ejm., reacción de Horner-Wadsworth-Emmons) se puede utilizar. Con una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, X^{1a} en Fórmula 4-A puede ser un aldehído o cetona (p.ejm., X^{1a} es $-CHO$ o $-C(O)R^9$).

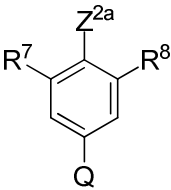
[0237] Con referencia continuada a Esquema 5, Q^{1a} en Fórmula 5-A y 5-C es un fragmento precursor para un ácido borónico en Fórmula 1-D, en donde Z^{2a} es un ácido borónico. Una reacción de borilación de Fórmula 5-C ocurre para producir un compuesto de Fórmula 1-D. . En ciertos casos, una reacción de acoplamiento cruzado de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) con un haluro de arilo (p.ejm., reacción de borilación de Miyaura) se puede utilizar. Con una reacción de borilación de Miyaura, Q^{1a} en Fórmula 5-C puede ser un haluro, tal como yodo, o bromo. En ciertos casos, Fórmula 5-C puede reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) para proporcionar para la Fórmula 1-D, en la

que Z^{2a} es . En ciertos casos, el paso de borilación incluye un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (ii) en a combinación con diciclohexilo(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina. Otras reacciones de borilación se pueden utilizar.

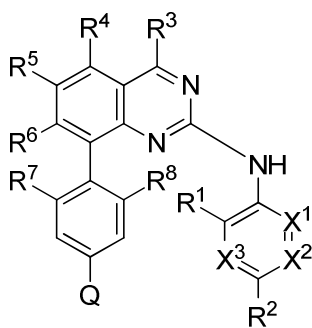
[0238] En concordancia, y como se describe con más detalle en el presente documento, la presente revelación se relaciona con un proceso de la preparación un compuesto de la presente revelación, el proceso involucra:



hacer reaccionar un compuesto de Fórmula: (1-C) con

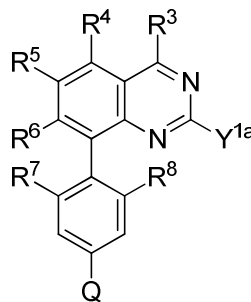


un compuesto de Fórmula: (1-D); produciendo de este modo un compuesto de Fórmula



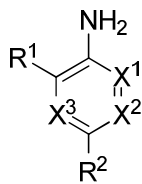
(I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , Z^{1a} , Z^{2a} , y Q son como se define en el presente documento.

[0239] En concordancia, y como se describe con más detalle en el presente documento, la presente revelación se relaciona con un proceso de la preparación un compuesto de la presente revelación, el proceso involucra:



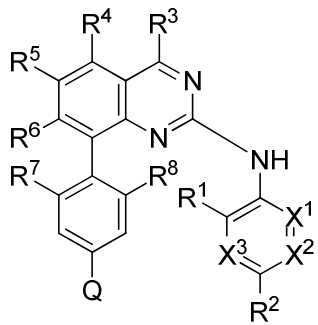
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula:

(3-B) con un



compuesto de Fórmula:

(3-C); produciendo de este modo un compuesto



de Fórmula

(I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , Y^{1a} , y Q son como se define en el presente documento.

[0240] En ciertos casos, los procesos anteriores involucran posteriormente el paso de formar una sal de un compuesto de la presente revelación. Las Realizaciones están orientadas a los otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado mediante cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

[0241] Salvo se indique lo contrario, los métodos y las técnicas de las presentes realizaciones son generalmente realizados de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente descripción. Ver, *p.ejm.*, Loudon, Organic Chemistry, 5th edition, New York: Oxford University Press,

2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Abreviatura - Significado

Ac - Acetilo

B₂pin₂ - 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)

bs – Singlete ancho

°C – grado Celsius

d – Doblete

DCM – Diclorometano

dd - Doblete de doblete

DIPEA - *N,N*-Diisopropiletilamina

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

DMSO - Dimetilosulfóxido

dppf - 1,1'-Bis(difenilofosfino)ferroceno

dtbpf - 1,1'-Bis(di-*tert*-butilofosfino)ferroceno

EC₅₀ – mitad de la concentración máxima efectiva

Equiv/eq - Equivalentes

Et – Etilo

EtOH - Etanol

g - Gramos

HPLC – cromatografía líquida de alta eficiencia

hrs/h - Horas

Hz - Hertz

J – constante de acoplamiento

LCMS – cromatografía líquida-espectrometría de masas

M - Molar

m - Multiplete

m/z – razón masa-carga

M+ - pico de masa

Me - Metilo

mg - Miligramo

MHz - Megahertz

min - Minuto

mL - Mililitro

mM - Milimolar

mm - Milimetro

mmol - Milimol

mol – Mol

MS – espectrometría de masas

MW - Microondas

nM – Nanomolar

NMP - *N*-Metilo-2-pirrolidona

NMR – resonancia magnética nuclear

P(oTol)₃ - Tri(*o*-tolil)fosfina

P(*t*-Bu)₃ - Tri-*tert*-butilofosfina

Pd₂(dba)₃ - Tris(dibenziloidenoacetona)paladio(0)

q - cuarteto

quant - Cuantitativo

R_f - Factor de retención

RT/rt/r.t. - Temperatura ambiente

s - Singlete

sat. – Saturado

SPhos - Diciclohexilo(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina

t - Triplete

TFA - Ácido trifluoroacético

TMS - Trimetilosililo

Tr/tr - Tiempo de retención

UV - Ultravioleta

wt. – Peso

Xantphos - (9,9-Dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina)

δ – desplazamiento químico

μL - Microlitro

μM - Micromolar

μmol - Micromol

[0242] Los siguientes ejemplos son puramente ilustrativos, y no limitan esta revelación de ninguna manera. A menos que se indique de otro modo, HPLC preparativa se realizó en un sistema de HPLC Gilson, utilizando una columna semi-preparativa de 21.2×250 mm 10 micras C18 Phenomenex Gemini y gradiente 0-100% acetonitrilo en agua como fase móvil con 0.1% ácido trifluoroacético a una tasa de flujo de 20 mL/min.

[0243] Los nombres químicos para todos los compuestos preparados se generaron utilizando el programa de computador ChemBioDraw 12.0.

[0244] Mientras que las estructuras en los siguientes ejemplos se dibujan como ciertos isómeros geométricos, un cierto isómero geométrico (p.ejm., isómero E o Z) o una proporción de los isómeros E y Z se puede indicar en el título y/o descripción del ejemplo para representar los resultados del ejemplo.

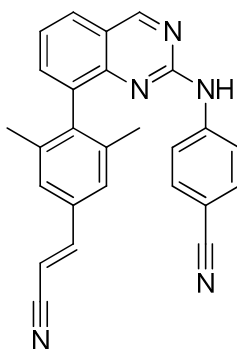
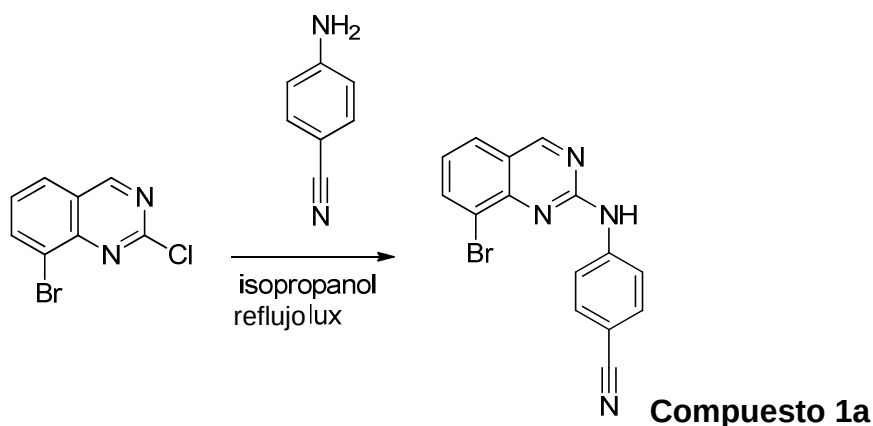
[0245] Los siguientes métodos se utilizaron para la purificación y caracterización de ciertos compuestos descritos en los siguientes Ejemplos.

[0246] Método LCMS 1 - columna Phenomenex Gemini-NX 3u C18 110Å, 100 × 2 mm 3 micras, Acetonitrilo con 0.1% ácido fórmico, Agua con ácido fórmico 0.1%; 0 min-7.0 min 0–100% ACN, tasa de flujo 0.5mL/min.

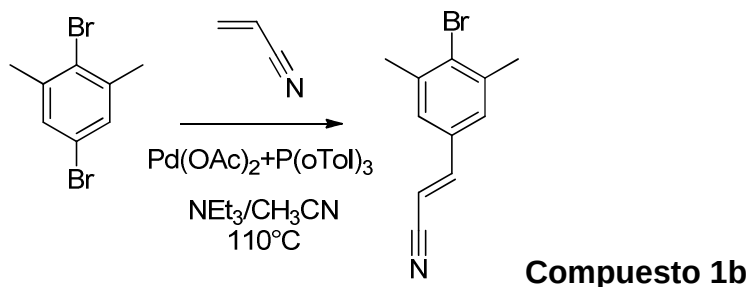
[0247] Método LCMS 2 - columna Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4.60 mm 5 micras; Acetonitrilo con 0.1% ácido acético, Agua con 0.1% ácido acético; Gradiente: 0 min-3.5 min 5–100% ACN; tasa de flujo 2 mL/min.

[0248] Método LCMS 3 - columna Kinetex 2.6 μ C18 100A, 50 x 3.00 mm; Acetonitrilo con 0.1% ácido fórmico, Agua con 0.1% ácido fórmico; Gradiente: 0 min-1.4 min 2-100% ACN, 1.4 min-1.8 min 100% ACN, 1.8 min-1.85 min 100%-2% ACN, 1.85 min-2 min 2% ACN; tasa de flujo 1.8 mL/min.

EJEMPLO 1

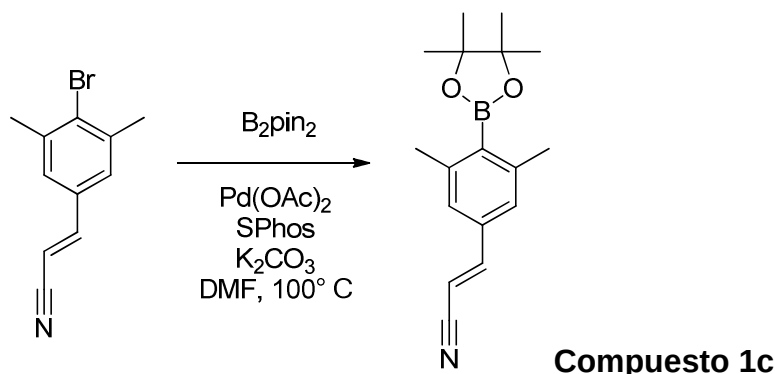
**(E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo-
Compuesto 1****Paso 1: Síntesis de 4-((8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 1a)**

[0249] Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolina (1.0 g, 4.10 mmol, Ark Pharm Inc, AK-27609) y 4-cianoanilina (533 mg, 4.52 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (15 mL) se calentó a reflujo durante 15 horas. El producto sólido se filtró y se lavó dos veces con isopropanol frío (2 x 10 mL). El producto se secó al aire para producir el compuesto del título **1a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 325.00834, encontrado 325.00821. LCMS (m/z) 325.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.69 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 1b)

[0250] A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dimetilbenceno (2640 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc. - 018507) en acetonitrilo anhidro (25 mL) se adicionó acetato de paladio (ii) (1^{12} mg, 0.5 mmol), acrilonitrilo (531 mg, 10 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (131 mg, 0.5 mmol) y trietilamina (4 mL, 30 mmol) luego la mezcla se purgó con argón y se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla del filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 mL). El filtrado se evaporó luego re-disolvió con acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con agua (50 mL). La capa de agua se extrajo otra vez con acetato de etilo (50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a presión reducida para dar un residuo crudo. Esto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-20% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el producto crudo que se trató en baño sónico con hexano (10 mL) durante 10 minutos. El producto se precipitó de la solución y se recolectó mediante filtración. Los sólidos se lavaron con hexano frío para producir compuesto **1b**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H). LCMS (m/z) sin señal de MS, Tr = 2.78 min (Método LCMS 2).

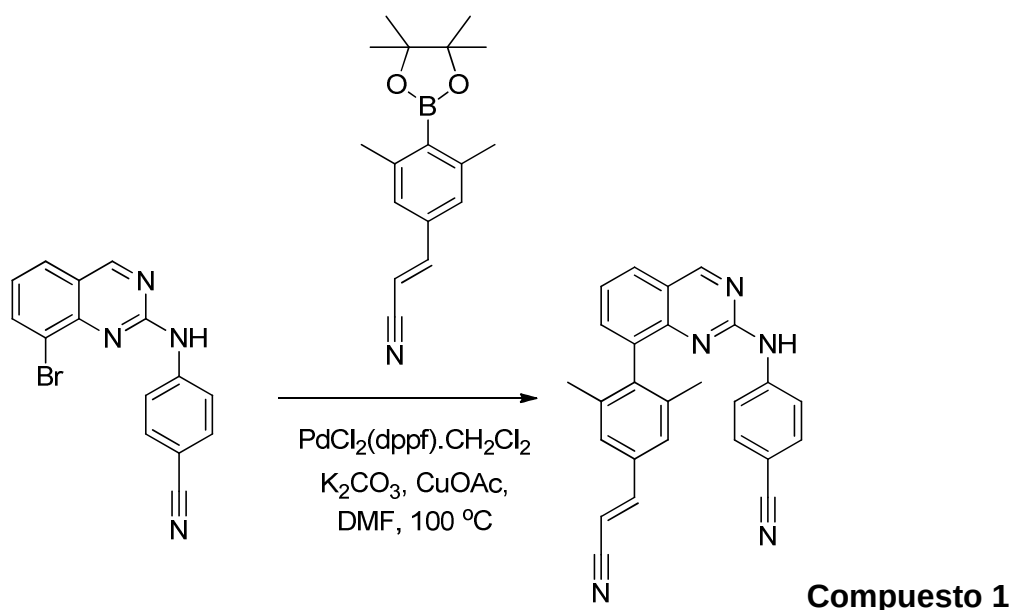
Paso 3: síntesis de (*E*)-3-(3,5-dimetilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilo (compuesto 1c)



[0251] Una mezcla de compuesto 1b (391 mg, 1.66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (630 mg, 2.48 mmol), carbonato de potasio (687 mg, 5 mmol), acetato de paladio (ii) (19 mg, 0.08 mmol) y diciclohexilo(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina (SPhos, 85 mg, 0.21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 mL) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla del filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 mL). El filtrado se evaporó luego re-disolvió con acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con agua (50 mL). La capa de agua se extrajo otra vez con acetato de etilo (50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía

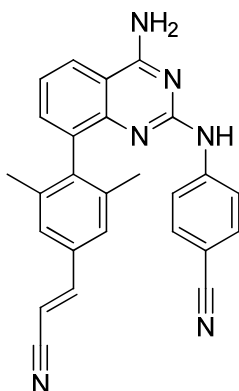
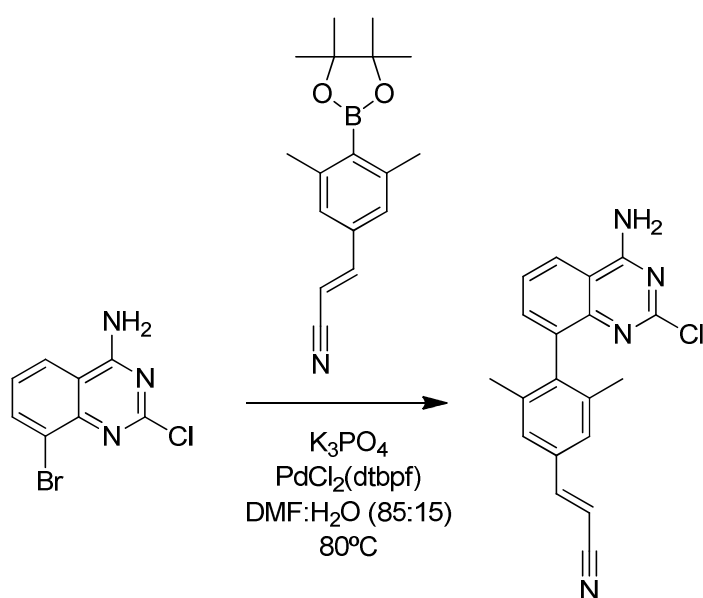
en gel de sílice (gradiente desde 0-20% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir compuesto **1c**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.84 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.37 (s, 12H). LCMS (m/z) 284.3 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 2.85 min (Método LCMS 2).

Paso 4: síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 1)



[0252] Una mezcla de compuesto 1a (50 mg, 0.15 mmol), compuesto 1c (129 mg, 0.45 mmol), [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (100 mg, 0.12 mmol), carbonato de potasio (64 mg, 0.45 mmol), y acetato de cobre (I) (19 mg, 0.15 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 mL) se purgó con argón y se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 horas. El solvente se removió a presión reducida y la mezcla cruda se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-30% acetato de etilo en *iso*-hexanos). El producto crudo luego se repurificó en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micras C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min, gradiente desde 10-100% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **1**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70–7.87 (m, 4H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]$ 402.17132, encontrado 402.17¹²6. LCMS (m/z) 402.2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.91 min (Método LCMS 1).

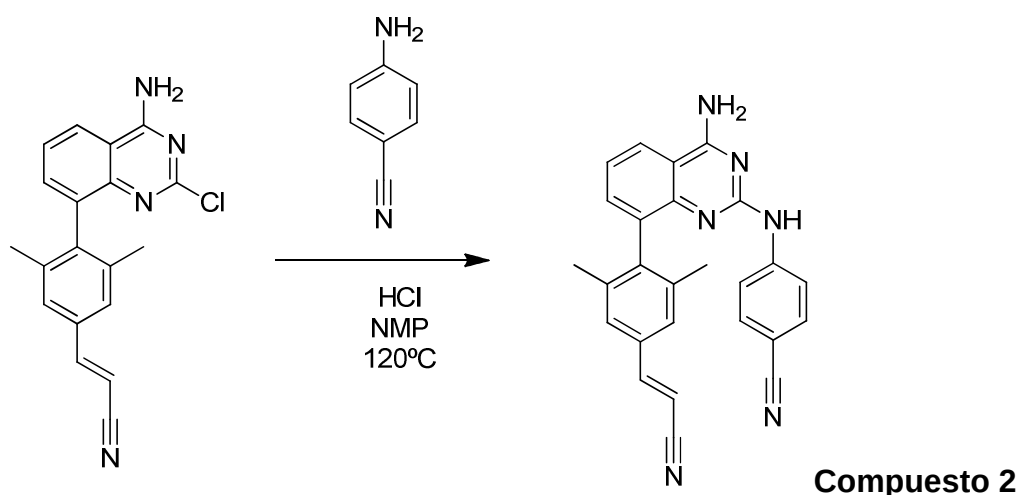
EJEMPLO 2

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 2**Paso 1: Síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 2a)****Compuesto 2a**

[0253] Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (129 mg, 0.5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702), compuesto 1c (184 mg, 0.65 mmol), fosfato de potasio tribásico (159 mg, 0.75 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilofosfino)ferroceno paladio (65 mg, 0.10 mmol) se disolvió en mezcla *N,N*-dimetilformamida: agua (85:15, 40 mL) bajo argón. La reacción se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, equivalente 0.5 en volumen de hexano se adicionó y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con dietiléter en un baño sónico. El producto sólido se filtró y se lavó

dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título **2a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (bs, 2H), 8.28 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 6.46 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.86 (s, 6H). LCMS (m/z) 335.2 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 2.48 min (Método LCMS 2).

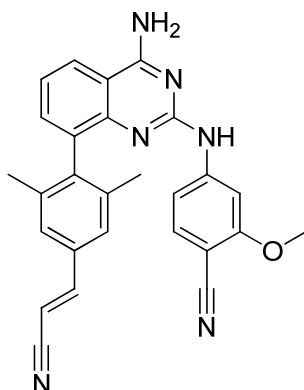
Paso 2: síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 2)



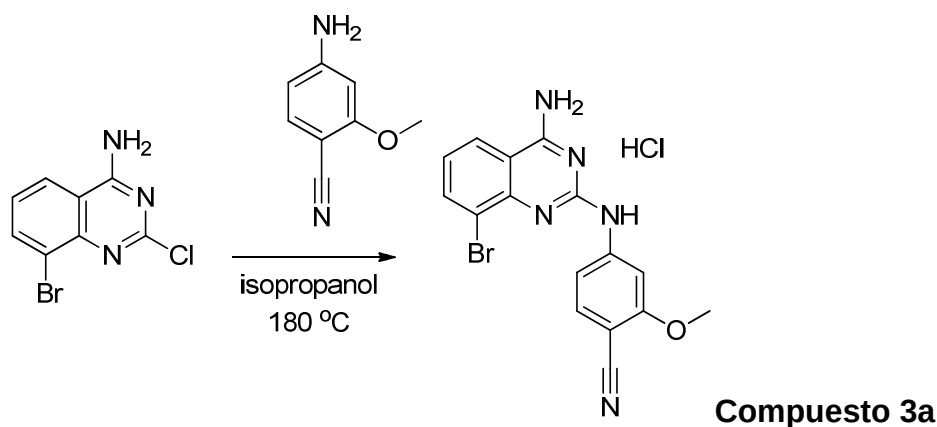
[0254] Una mezcla de compuesto 2a (100 mg, 0.30 mmol), 4-cianoanilina (46 mg, 0.388 mmol, Sigma-Aldrich) y solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 7 mL, 0.03 mmol) en N-metilo-2-pirrolidona seca (2 mL) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y trietilamina (0.1 mL, 0.72 mmol) se adicionó. Después de 15 minutos, agua (5 mL) se adicionó y el producto sólido se filtró y se lavó con agua. El residuo crudo se tomó en una mezcla de diclorometano y dietiléter (1:1, 5 mL) y luego se trató en un baño sónico durante 3 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó con dietiléter (5 mL) para producir el compuesto del título **2**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] 417.1822, encontrado 417.1820. LCMS (m/z) 417.2 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 4.68 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 3

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo- Compuesto 3

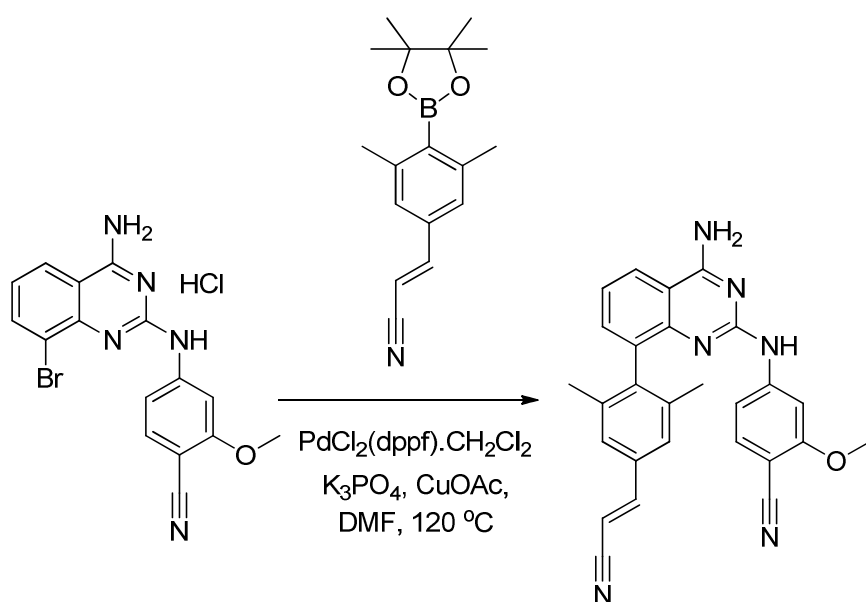


Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo clorhidrato (Compuesto 3a)



[0255] Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (259 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) y 4-amino-2-metoxibenzonitrilo (222 mg, 1.5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-77827) en isopropanol (7 mL) se calentó en microondas a 180 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó con isopropanol frío y luego con dietiléter y hexano para producir el compuesto **3a** como la sal HCl. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.04 (m, 5H), 3.99 (s, 3H). LCMS (m/z) 370.3 [$M+H$], Tr = 2.43 min (Método LCMS 2).

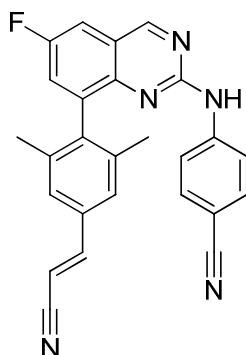
Paso 2: síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo (compuesto 3)



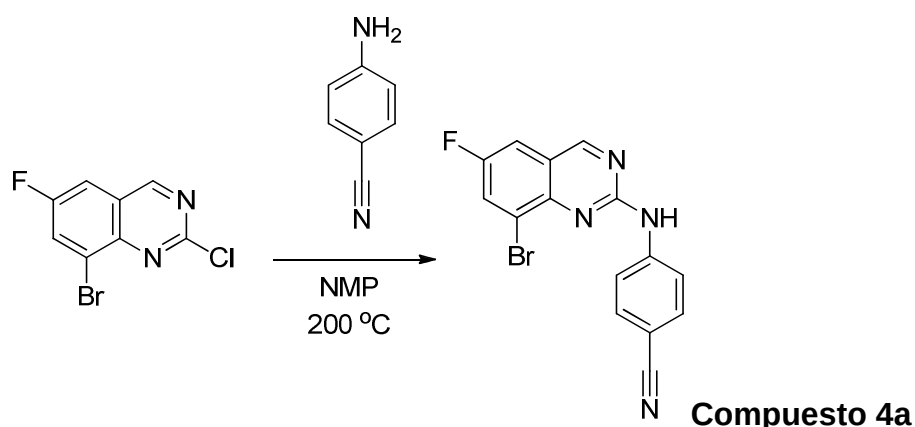
[0256] Una mezcla de compuesto 3a (50 mg, 0.14 mmol), compuesto 1c (76 mg, 0.27 mmol), [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (33 mg, 0.04 mmol), fosfato de potasio tribásico (86 mg, 0.41 mmol), y acetato de cobre (I) (2 mg, 0.01 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 mL) se purgó con argón y se calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, 1 equivalente en volumen de hexano se adicionó y esta mezcla se filtró a través de una capa de 3 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y la mezcla cruda se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 5-50% acetato de etilo en *iso*-hexanos). El producto luego se repurificó mediante cromatografía en fase reversa (5-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **3**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (bs, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.62 – 7.42 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.26 – 6.95 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.93 (s, 6H). LCMS (m/z) 447.4 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 2.39 min (Método LCMS 2).

EJEMPLO 4

(E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 4

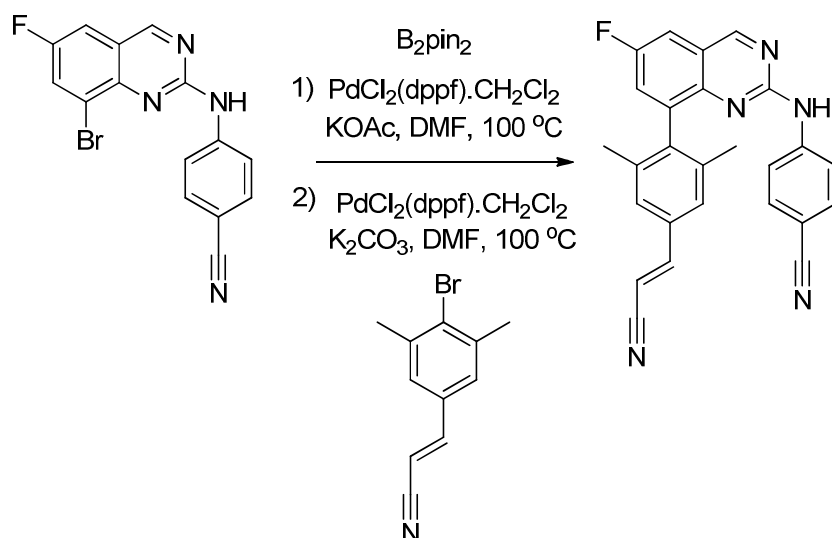


Paso 1: Síntesis de 4-((8-bromo-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 4a)



[0257] Una mezcla de 8-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolina (500 mg, 1.91 mmol, Ark Pharm Inc, AK-93358) y 4-aminobenzonitrilo (250 mg, 2.12 mmol, Sigma-Aldrich) en N-metilpirrolidona seca se calentó en microondas a 200 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 5-50% acetato de etilo en *iso*-hexanos). para producir el compuesto del título **4a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.69 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H). LCMS (m/z) 343.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.72 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 4)

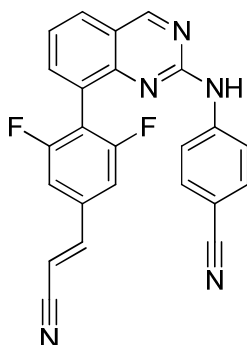


[0258] Una mezcla de compuesto 4a (50 mg, 0.14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (40 mg, 0.16 mmol), acetato de potasio (60 mg, 0.61 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), con diclorometano (50 mg, 0.061 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 mL) se purgó con argón y se calentó a 100°C durante 1 hora. Una mezcla de compuesto 1b (33 mg, 0.14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (50 mg, 0.061 mmol) y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmol) se adicionó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 5-50% acetato de etilo en *iso*-hexanos). El producto crudo luego se repurificó en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micras C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min, gradiente desde 10-100% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título 4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 6H). LCMS (m/z) 420.1 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 4.85 min (Método LCMS 1).

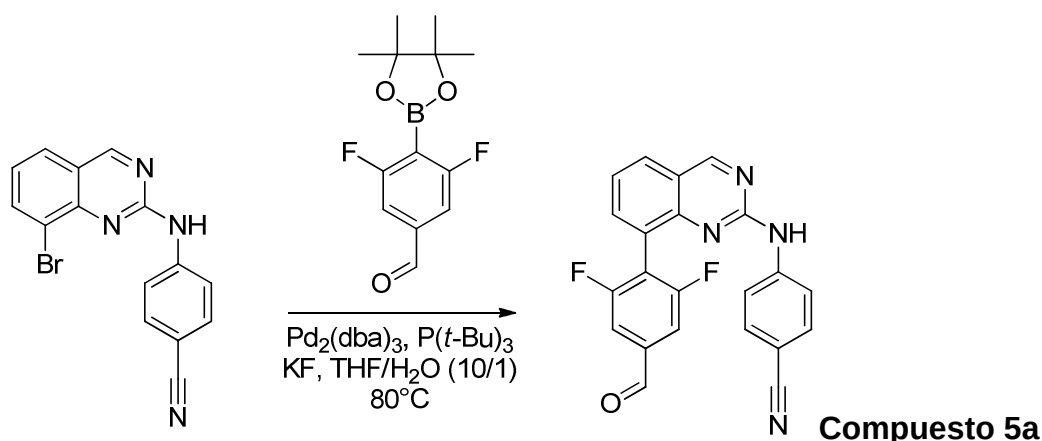
EJEMPLO 5

(E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo-

Compuesto 5 (mezcla *E/Z* = 4/1)

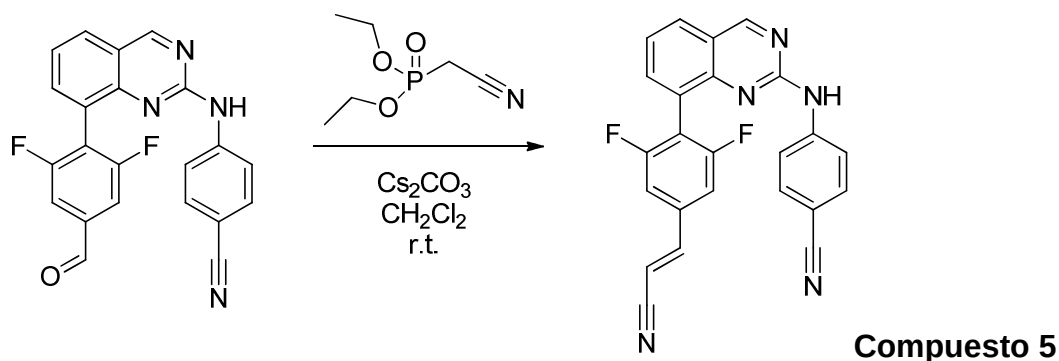


Paso 1: Síntesis de 4-((8-(2,6-difluoro-4-formilofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 5a)



[0259] Una mezcla de compuesto 1a (40 mg, 0.12 mmol), 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (66 mg, 0.24 mmol, Sigma-Aldrich), y fluoruro de potasio (24 mg, 0.4 mmol) en una mezcla tetrahidrofurano/agua (10:1, 10 mL) se purgó con argón y tris(dibenziloidenoacetona)paladio(0) (68 mg, 0.07 mmol) se adicionó seguida de tri-*tert*-butilofosfina (36 μ L, 0.14 mmol). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 20-80% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **5a**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H). LCMS (m/z) 387.1 [$M+H$], Tr = 4.67 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de (*E*)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 5) (mezcla *E/Z* = 4/1)

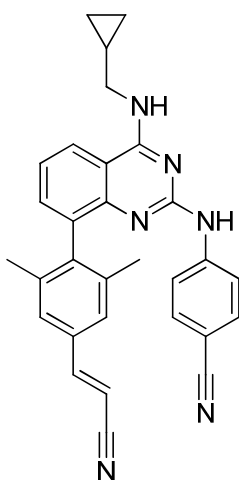


[0260] Carbonato de cesio (1.5 g, 4.6 mmol) se adicionó a una solución de compuesto 5a (70 mg, 0.18 mmol) y dietilo (cianometil)fosfonato (32 μ L, 0.2 mmol) en diclorometano seco (25 mL) y el solvente se removió lentamente a presión reducida a 30 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. Diclorometano se adicionó al residuo y los sólidos se

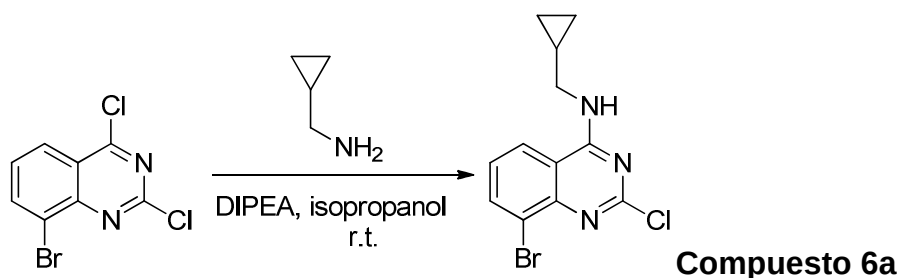
filtraron. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micras C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min, gradiente desde 10-100% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **5** como una mezcla de *Isómeros E/Z* 4/1. ^1H NMR para el isómero E (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 8.0 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 3H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 410.1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.76 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 6

(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 6



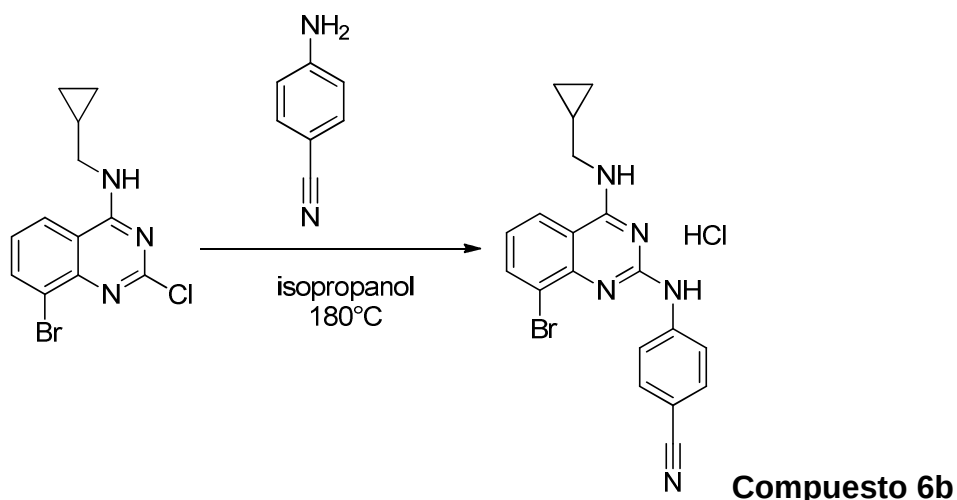
Paso 1: Síntesis de 8-bromo-2-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)quinazolin-4-amina (Compuesto 6a)



[0261] Ciclopropilmetanamina (95 μL , 1.1 mmol) y *N*-etilodiisopropilamina (0.35 mL, 2 mmol) se adicionaron a una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (278 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en isopropanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (2x5 mL) y pentano (3x5 mL) para dar el compuesto del título **6a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 1H), 0.52 – 0.45 (m, 2H), 0.34 – 0.28 (m, 2H). HRMS: (ESI+)

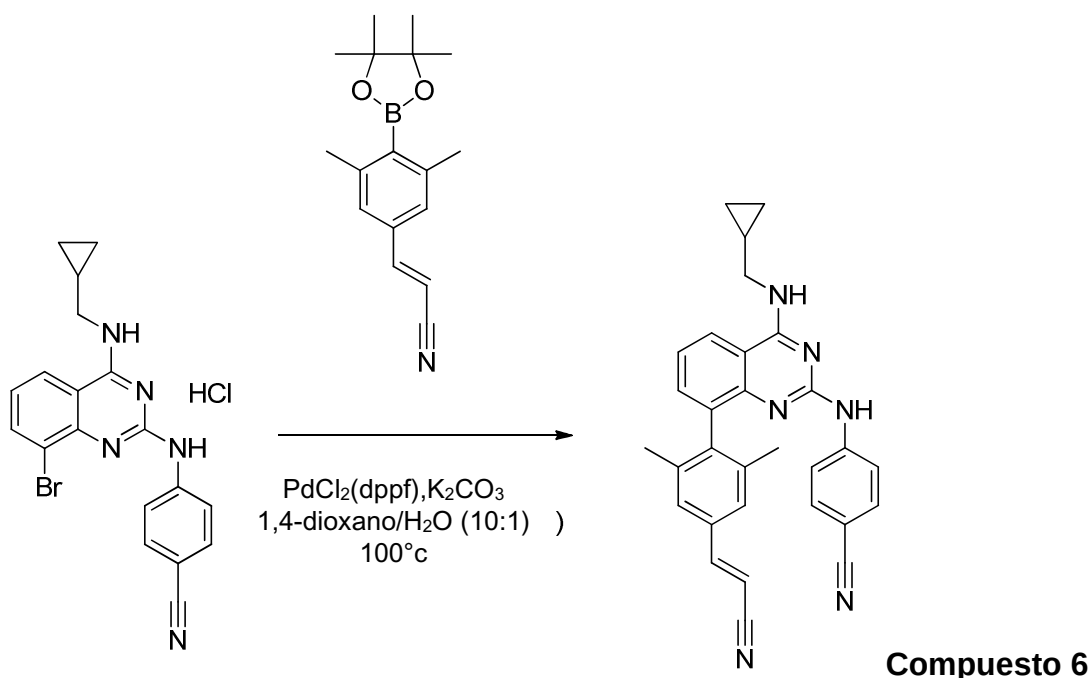
calculado para $C_{12}H_{12}N_3BrCl$ $[M+H]$ 311.9898, encontrado 311.9898. LCMS (m/z) $3^{12}.0$ $[M+H]$, Tr 4.59 min (Método LCMS 1).

Paso 2: Síntesis de 4-((8-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo clorhidrato (Compuesto 6b)



[0262] Una mezcla de compuesto 6a (156 mg, 0.5 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (71 mg, 0.6 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 mL) se calentó en microondas a 180 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó dos veces con isopropanol frío y luego tres veces con pentano para producir el compuesto **6b** como la sal HCl. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 1H), 0.54 – 0.48 (m, 2H), 0.37 – 0.32 (m, 2H). HRMS: (ESI+) calculado para $C_{19}H_{17}N_5Br$ $[M+H]$ 394.0662, encontrado 394.0661. LCMS (m/z) 394.0 $[M+H]$, Tr 4.29 min (Método LCMS 1).

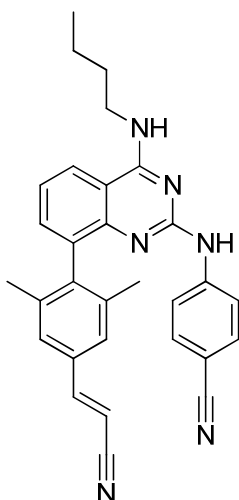
Paso 3: síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 6)



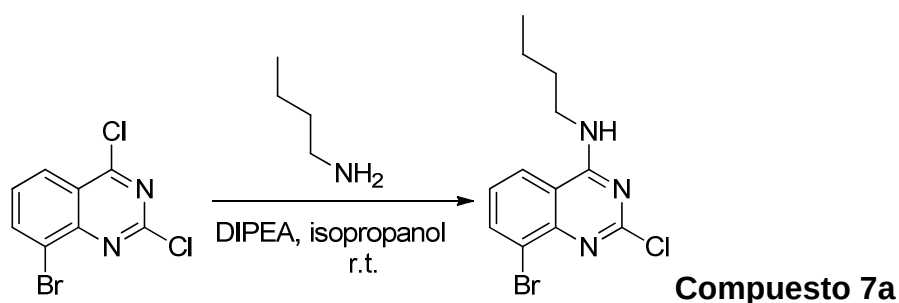
[0263] Una mezcla de compuesto 6b (65 mg, 0.15 mmol), compuesto 1c (64 mg, 0.23 mmol), [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (37 mg, 0.05 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0.75 mmol) en la mezcla de 1,4-dioxano y agua (10:1, 5 mL) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Los solventes se removieron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 20-40% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título 6. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.49 (s, 1H), 8.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 0.53 – 0.47 (m, 2H), 0.35 – 0.30 (m, 2H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]$ 471.2292, encontrado 471.2292. LCMS (m/z) 471.2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4.05 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 7

(*E*)-4-((4-(Butilamino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 7

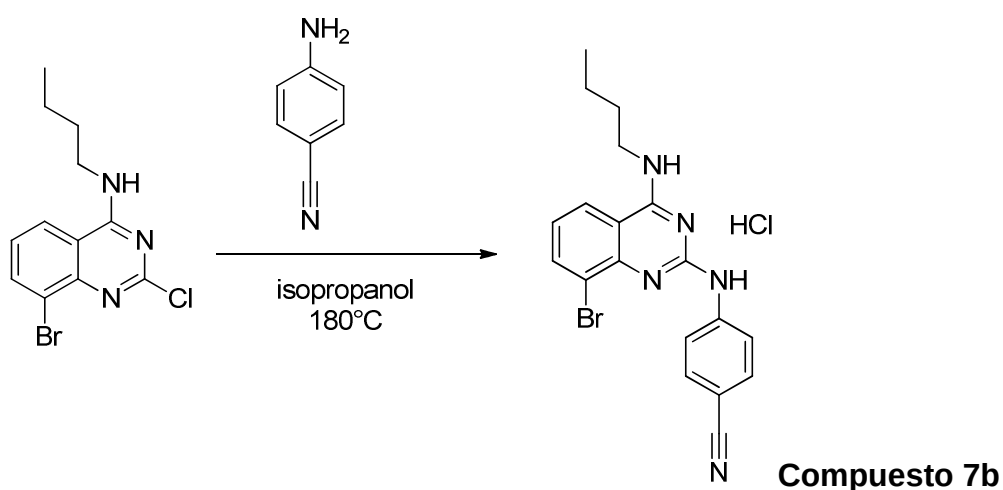


Paso 1: Síntesis de 8-bromo-*N*-butilo-2-cloroquinazolin-4-amina (Compuesto 7a)



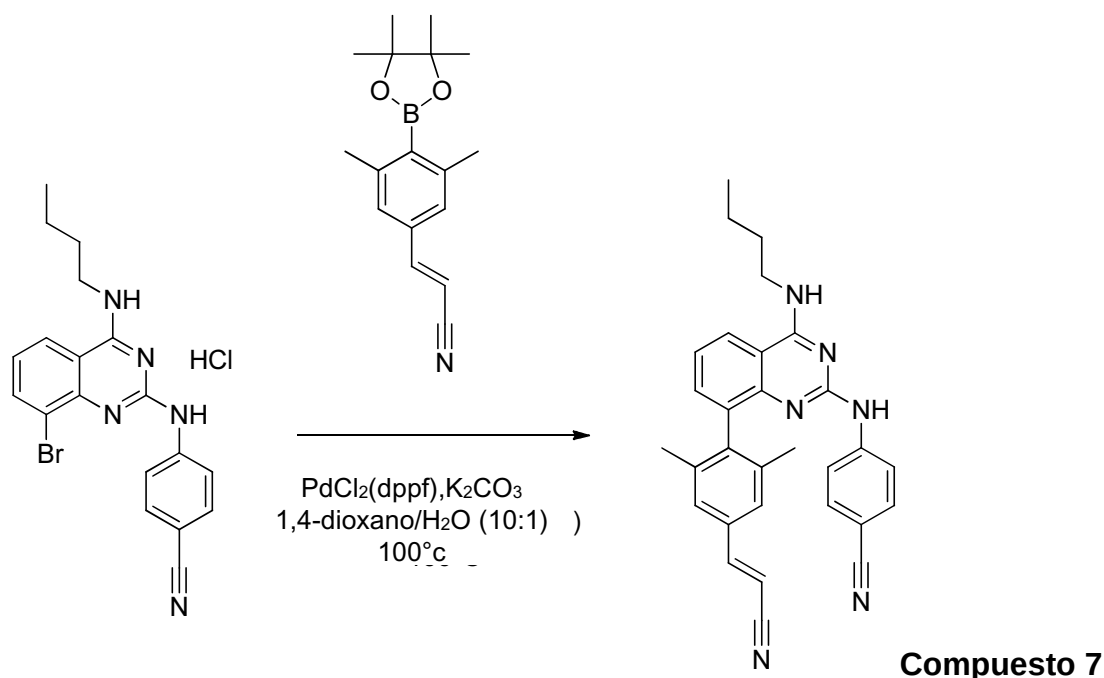
[0264] n-Butilamina (109 μL , 1.1 mmol) y *N*-etilodiisopropilamina (0.35 mL, 2 mmol) se adicionaron a una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (278 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en isopropanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (2x5 mL) y pentano (3x5 mL) para dar el compuesto del título **7a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}^{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{BrCl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 314.0054, encontrado 314.0055. LCMS (m/z) 314.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4.76 min (Método LCMS 1).

Paso 2: Síntesis de 4-((8-bromo-4-(butilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo clorhidrato (Compuesto 7b)



[0265] Una mezcla de compuesto **7a** (157 mg, 0.5 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (71 mg, 0.6 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 mL) se calentó en microondas a 180 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó dos veces con isopropanol frío y luego tres veces con pentano para producir el compuesto **7b** como la sal HCl. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.21 – 7.79 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.65 – 3.63 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 396.0818, encontrado 396.0816. LCMS (m/z) 396.1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4.34 min (Método LCMS 1).

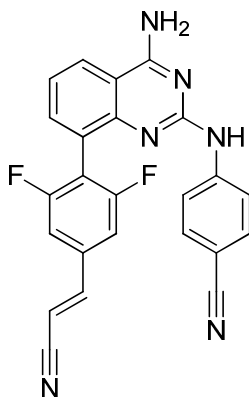
Paso 3: síntesis de (E)-4-((4-(butilamino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 7)



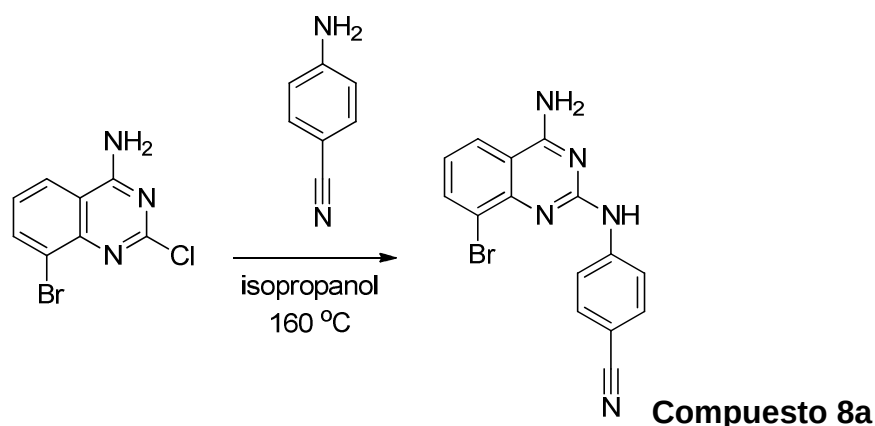
[0266] Una mezcla de compuesto 7b (65 mg, 0.15 mmol), compuesto 1c (64 mg, 0.23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (37 mg, 0.05 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0.75 mmol) en la mezcla de 1,4-dioxano y agua (10:1, 5 mL) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Los solventes se removieron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 20-40% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **7**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS-ESI $^+$ m/z (%): 473 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 495 (20, $\text{M}+\text{Na}^+$); HRMS: (ESI $^+$) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] 473.2448, encontrado 473.2448. LCMS (m/z) 473.3 [$\text{M}+\text{H}$], Tr 4.14 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 8

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 8 (mezcla *E/Z* = 3/2)

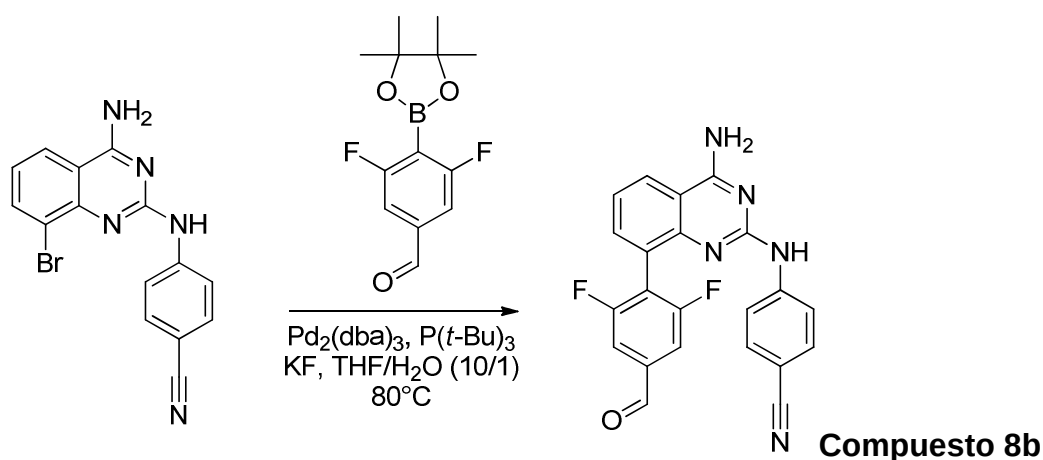


Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 8a)



[0267] Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (259 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) y 4-aminobenzonitrilo (130 mg, 1.1 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 mL) se calentó en microondas a 160 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó con isopropanol frío y luego con dietiléter para producir el compuesto **2a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 340.0192, encontrado 340.0192. LCMS (m/z) 340.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.06 min (Método LCMS 1).

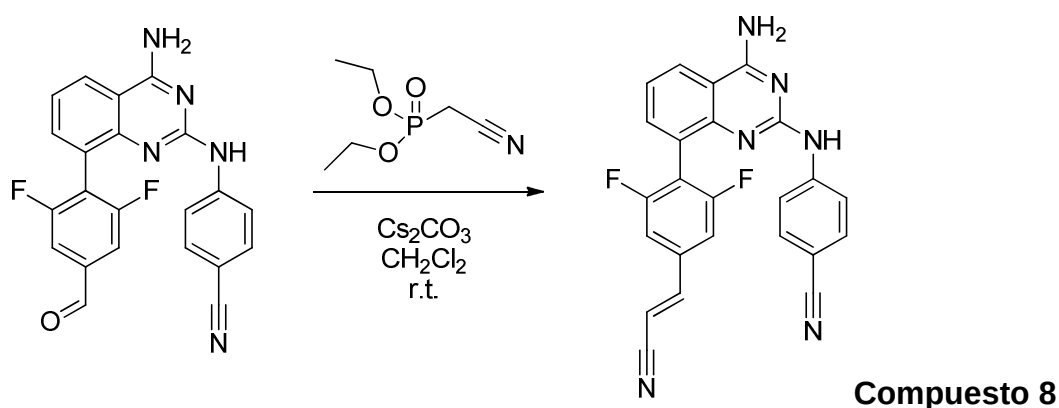
Paso 2: Síntesis de 4-((4-amino-8-(2,6-difluoro-4-formilofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 8b)



[0268] Una mezcla de compuesto 8a (120 mg, 0.36 mmol), 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (285 mg, 1.06 mmol, Sigma-Aldrich), y fluoruro de potasio (102 mg, 1.76 mmol) en una mezcla tetrahidrofurano/agua (10:1, 30 mL) se purgó con argón y tris(dibenziloidenoacetona)paladio(0) (195 mg, 0.213 mmol) se adicionó seguida de tri-*tert*-butilofosfina (103 μL , 0.43 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 20-80% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **8b**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.87-7.73 (m, 6H), 7.44-7.34 (m, 3H). LCMS (m/z) 401.9 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 4.28$ min (Método LCMS 1).

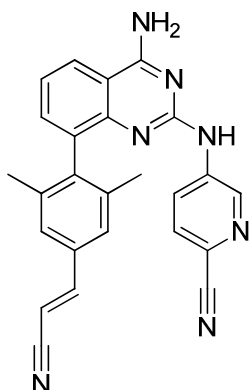
Paso 3: síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 8) (mezcla E/Z = 3/2)



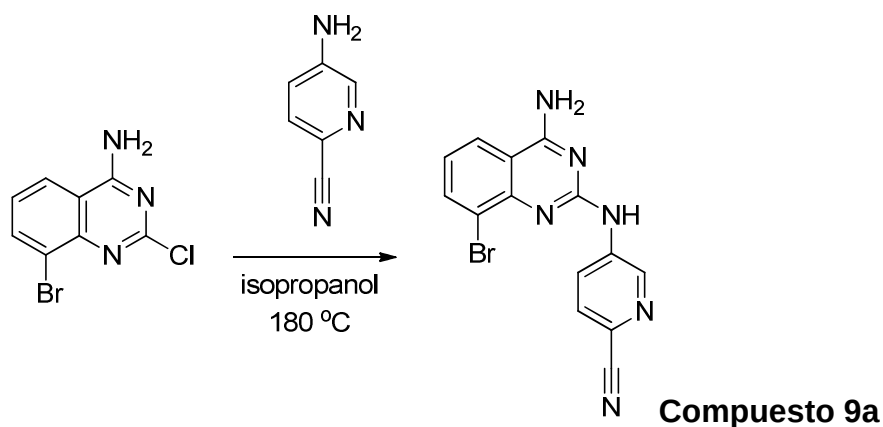
[0269] Carbonato de cesio (2.5 g, 7.69 mmol) se adicionó a una solución de compuesto **8b** (74 mg, 0.18 mmol) y dietilo (cianometil)fosfonato (30 μL , 0.18 mmol) en diclorometano seco (25 mL) y el solvente se removió lentamente a presión reducida a 30 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción resultante se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. Diclorometano se adicionó al residuo y los sólidos se filtraron. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micras C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min, gradiente desde 10-100% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **8** como una mezcla de *Isómeros E/Z* 3/2. ^1H NMR para el isómero E (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (s, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.3$, 2H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 424.9 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 3.46$ min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 9

(E)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)picolinonitrilo - Compuesto 9

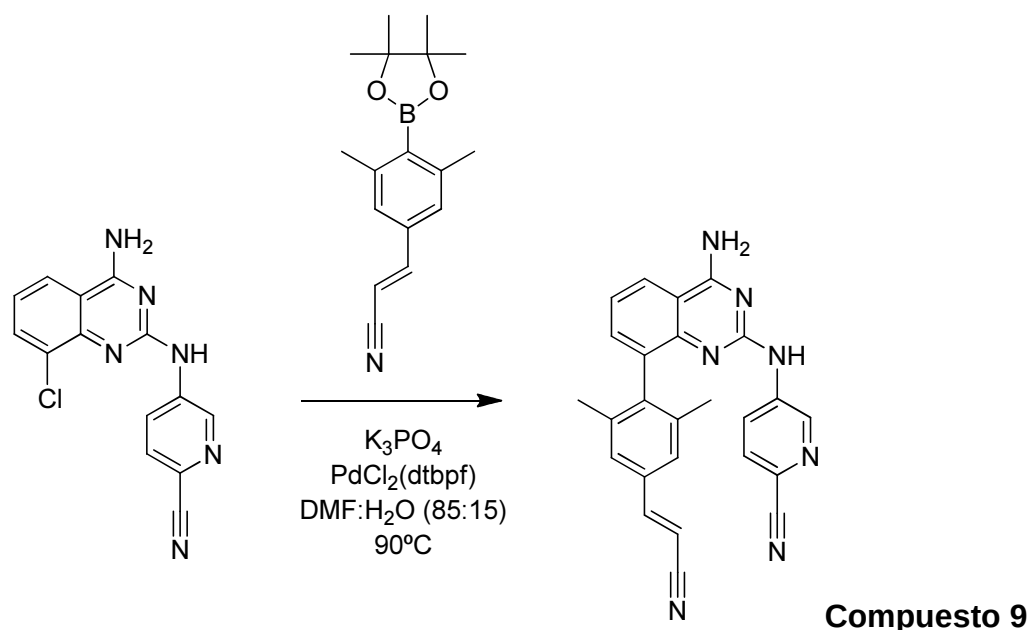


Paso 1: Síntesis de 5-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)picolinonitrilo (compuesto 9a)



[0270] Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (500 mg, 1.9 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) y 5-aminopicolinonitrilo (253 mg, 2.1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-26¹²³) en isopropanol (10 mL) se calentó bajo argón en microondas a 180 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó con isopropanol frío y luego con dietiléter y hexano para producir el compuesto **9a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.85 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 2H). LCMS (*m/z*) 343.2 [*M*+*H*], Tr = 2.31 min (Método LCMS 2).

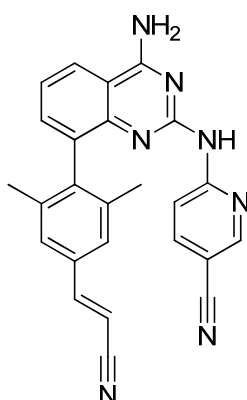
Paso 2: síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)picolinonitrilo (compuesto 9)



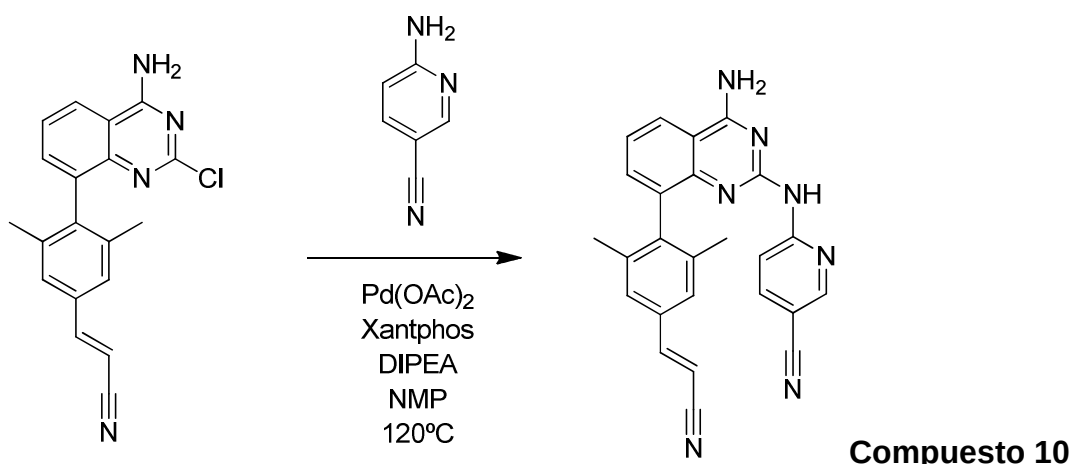
[0271] Compuesto 9a (150 mg, 0.44 mmol), compuesto 1c (498 mg, 1.76 mmol), fosfato de potasio tribásico (560 mg, 2,64 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilofosfino)ferroceno paladio (57 mg, 0.09 mmol) se disolvieron en mezcla *N,N*-dimetilformamida: agua (85:15, 25 mL) bajo argón. La reacción se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó. La capa de agua se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los solventes se removieron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-40% acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos). Los solventes se removieron a presión reducida y el residuo sólido se trató con la mezcla de hexano/dietiléter (5:1) en el baño sónico durante 5 minutos, se filtraron y se lavó con hexano para producir el compuesto del título **9**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 – 8.15 (m, 2H), 7.72 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 6.51 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.90 (s, 6H). LCMS (m/z) 418.3 [$M+H$], Tr = 2.47 min (Método LCMS 2).

EJEMPLO 10

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 10

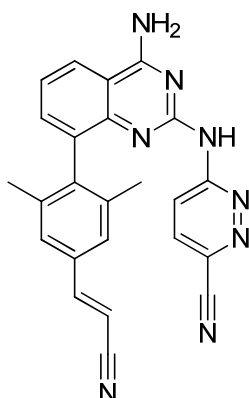
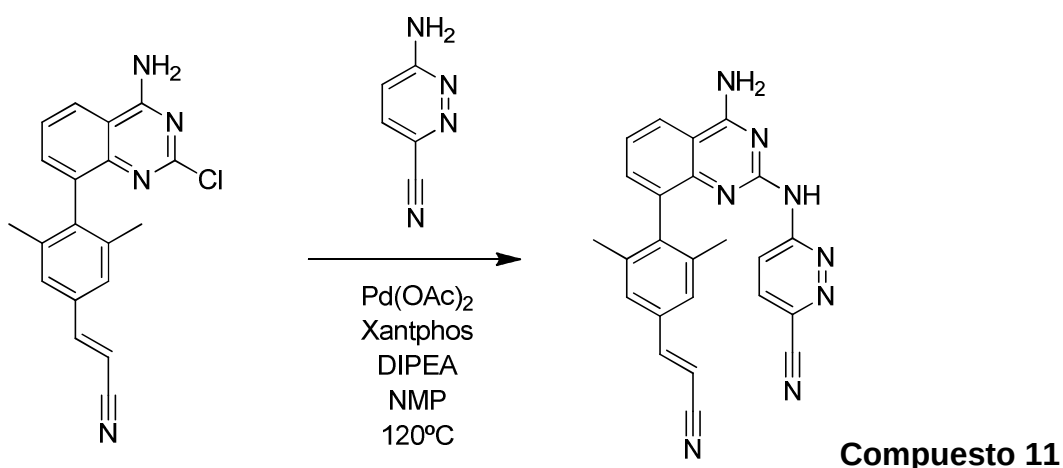


Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 10)



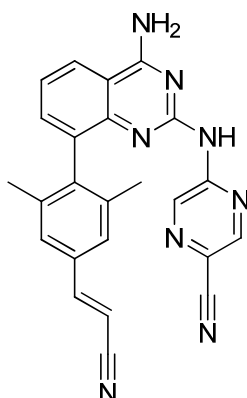
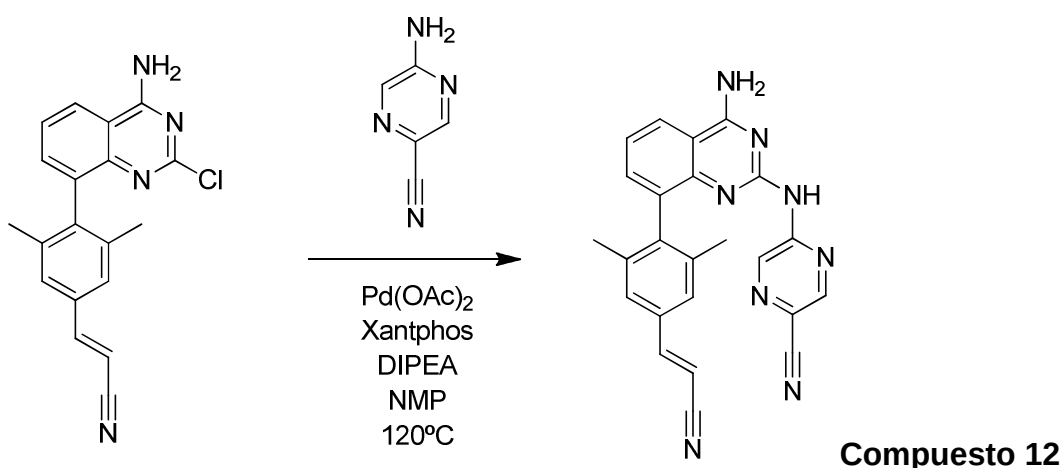
[0272] Compuesto 2a (820 mg, 2.45 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (875 mg, 7.35 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (2.53 g, 19.6 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (142 mg, 0.25 mmol) y acetato de paladio (ii) (55 mg, 0.25 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (40 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, 0.05 equivalente en volumen de hexano se adicionó y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con dietiléter/diclorometano mezcla (1:1) en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título 10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 3H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.90 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418.3 [M+H], Tr = 1.82 min (Método LCMS 2).

EJEMPLO 11

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)piridazino-3-carbonitrilo- Compuesto 11**Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)piridazino-3-carbonitrilo (compuesto 11)**

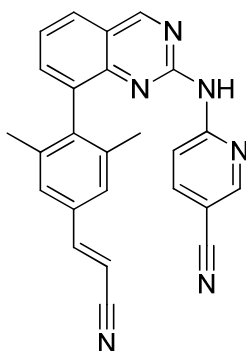
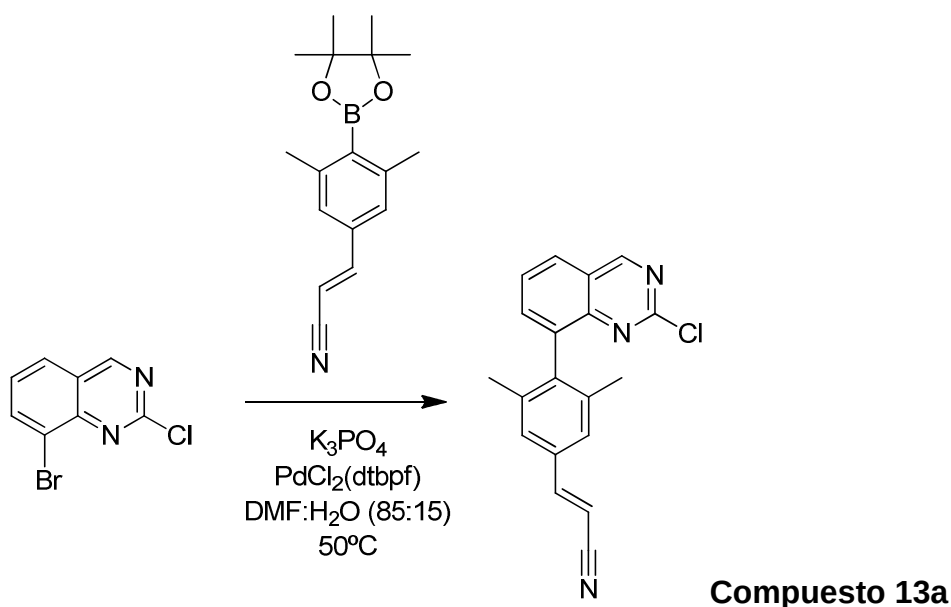
[0273] Compuesto 2a (20 mg, 0.06 mmol), 6-aminopiridazino-3-carbonitrilo (22 mg, 0.18 mmol, Matrix Scientific, 1¹²287), *N,N*-diisopropiletilamina (62 mg, 0.47 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (3 mg, 0.006 mmol) y acetato de paladio (ii) (1 mg, 0.006 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (2 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante Cromatografía HPLC en fase reversa (0-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **11**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (bs, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.78 – 7.39 (m, 6H), 6.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 419.3 [*M*+*H*], Tr = 2.03 min (Método LCMS 2).

EJEMPLO 12

(E)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo- Compuesto 12**Síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo (compuesto 12)**

[0274] Compuesto 2a (20 mg, 0.06 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (22 mg, 0.18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-21935), *N,N*-diisopropiletilamina (62 mg, 0.47 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (3 mg, 0.006 mmol) y acetato de paladio (ii) (1 mg, 0.006 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (1 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en fase reversa (0-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **12**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (bs, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.85 – 7.28 (m, 6H), 6.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 419.3 [*M*+*H*], Tr = 1.89 min (Método LCMS 2).

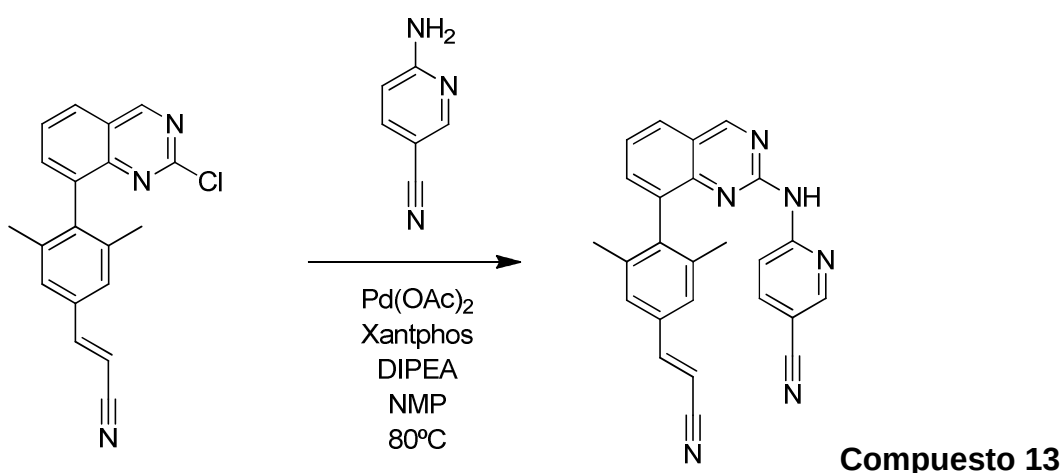
EJEMPLO 13

**(E)-6-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo -
Compuesto 13****Paso 1: Síntesis de (E)-3-(4-(2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo
(Compuesto 13a)**

[0275] Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolina (500 mg, 2.05 mmol, Ark Pharm Inc, AK-27609), compuesto 1c (776 mg, 2.67 mmol), fosfato de potasio tribásico (633 mg, 3.08 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilofosfino)ferroceno paladio (134 mg, 0.21 mmol) se disolvió en mezcla *N,N*-dimetilformamida: agua (85:15, 10 mL) bajo argón. La reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, equivalente 0.5 en volumen de hexano se adicionó y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con mezcla hexano/acetato de etilo adicional (1/1). Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con dietiléter en un baño sónico. El producto sólido se filtró y se lavó dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título **13a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*

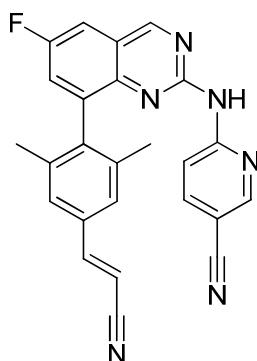
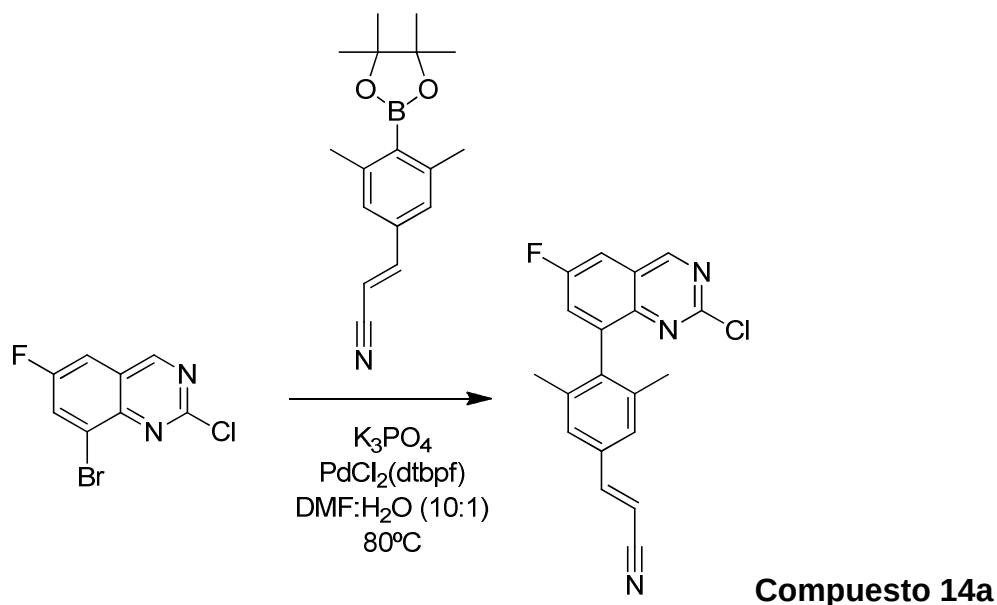
= 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.50 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.85 (s, 6H). LCMS (m/z) 320.1 [$M+H$], Tr = 1.40 min (Método LCMS 3).

Paso 2: Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 13)



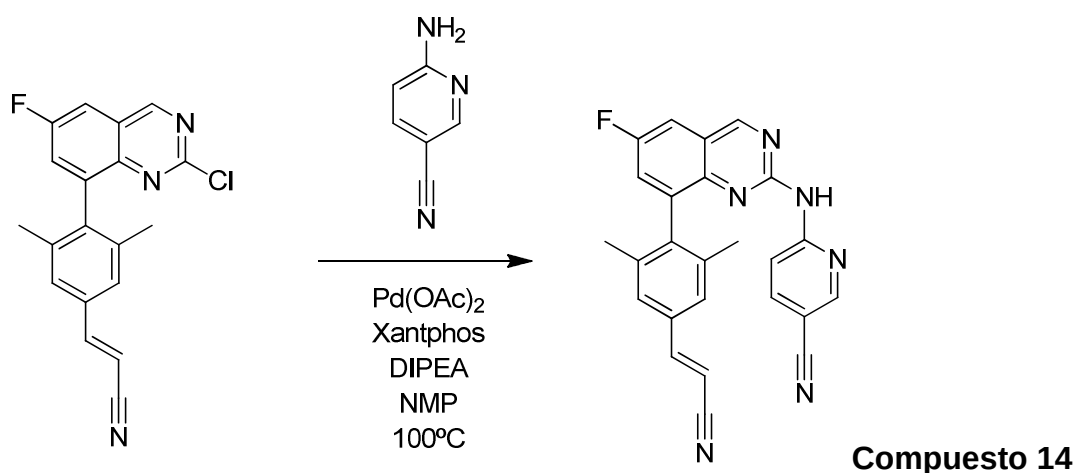
[0276] Compuesto 13a (508 mg, 1.60 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (567 mg, 4.77 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (1.64 g, 12.71 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (93 mg, 0.16 mmol) y acetato de paladio (ii) (36 mg, 0.16 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (10 mL). La reacción se calentó a 80°C en un recipiente sellado durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se adicionó equivalente 0.5 en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con mezcla adicional hexano/acetato de etilo (1/1). Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con dietiléter en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título **13**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.85 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.85 – 7.70 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 6.56 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.89 (s, 6H). LCMS (m/z) 403.2 [$M+H$], Tr = 1.48 min (Método LCMS 3).

EJEMPLO 14

(E)-6-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 14**Paso 1: (E)-3-(4-(2-cloro-6-fluoroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 14a)**

[0277] Una mezcla de compuesto 1c (100 mg, 0.35 mmol), 8-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolina (100 mg, 0.38 mmol, Ark Pharm Inc, AK-93358), dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno paladio (50 mg, 0.08 mmol) y fosfato de potasio tribásico monohidrato (200 mg, 0.77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) y agua (0.3 mL) se calentó bajo argón a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Esto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir compuesto **14a**. LCMS (*m/z*) 337.9 [*M*+*H*], *Tr* = 4.52 min (Método LCMS 1).

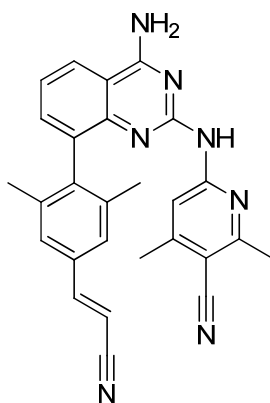
Paso 2: Síntesis de (E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 14)



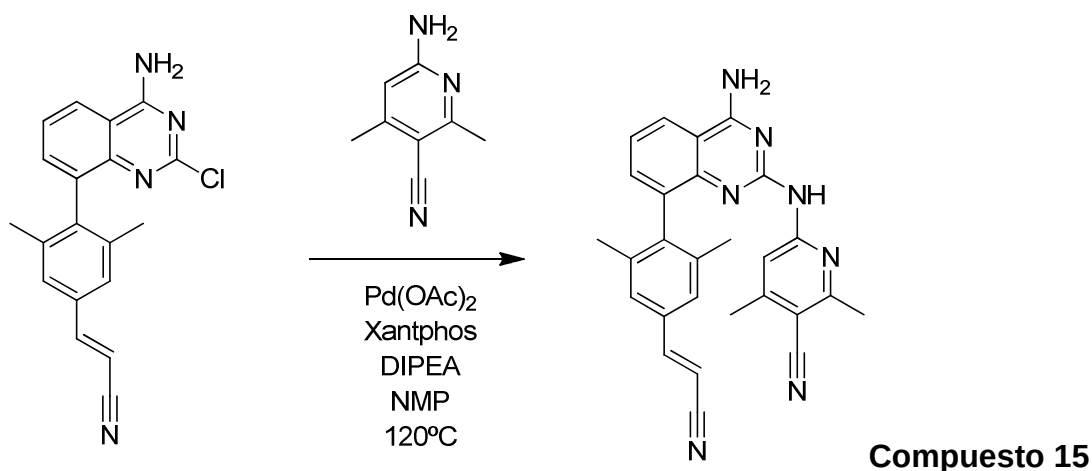
[0278] Compuesto 14aa (100 mg, 0.30 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (200 mg, 1.68 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.86 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (180 mg, 0.31 mmol) y acetato de paladio (ii) (40 mg, 0.18 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (3 mL). La reacción se calentó a 100°C en un recipiente sellado durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y directamente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 60-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos y luego gradiente desde 0-20% metanol en acetato de etilo) para producir el compuesto del título **14**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2, Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 420.9 [M+H], Tr = 4.62 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 15

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2,4-dimetilonicotinonitrilo- Compuesto 15



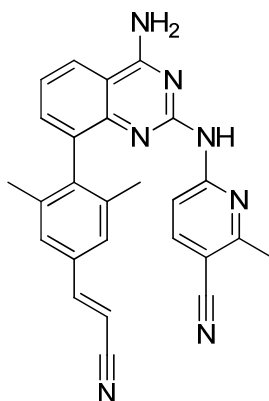
Síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2,4-dimetilonicotinonitrilo (compuesto 15)



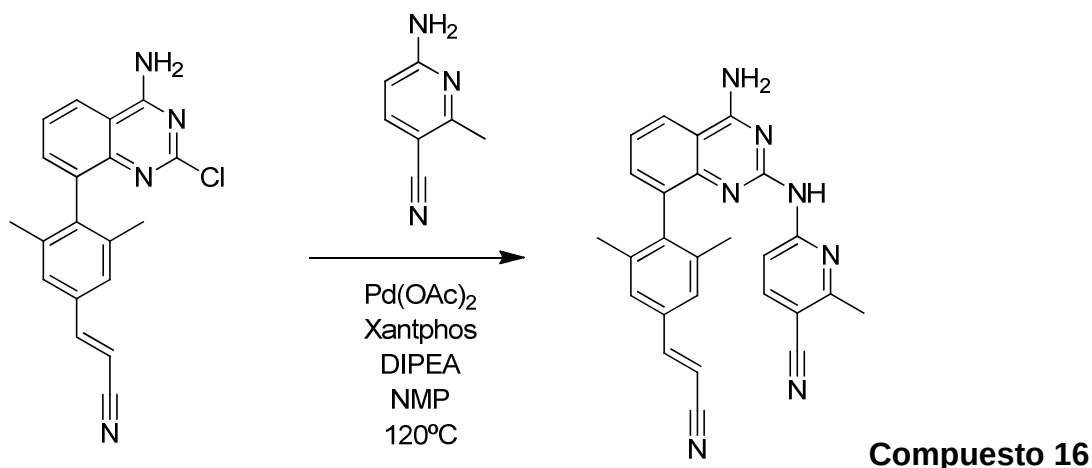
[0279] Compuesto 2a (20 mg, 0.06 mmol), 6-amino-2,4-dimetilonicotinonitrilo (26 mg, 0.18 mmol, Key Organics Ltd, 1X-0933), *N,N*-diisopropiletilamina (622 mg, 0.48 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (4 mg, 0.006 mmol) y acetato de paladio (ii) (1 mg, 0.006 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (1 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con dietiléter en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título **15**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (bs, 1H), 9.29 (bs, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.47 (m, 5H), 7.41-7.10 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.41 (bs, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.62 (bs, 3H). LCMS (*m/z*) 446.4 [*M*+*H*], Tr = 1.19 min (Método LCMS 3).

EJEMPLO 16

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metilonicotinonitrilo- Compuesto 16



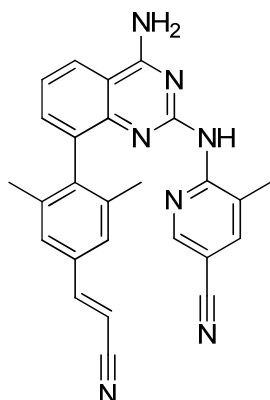
Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metilonicotinonitrilo (compuesto 16)



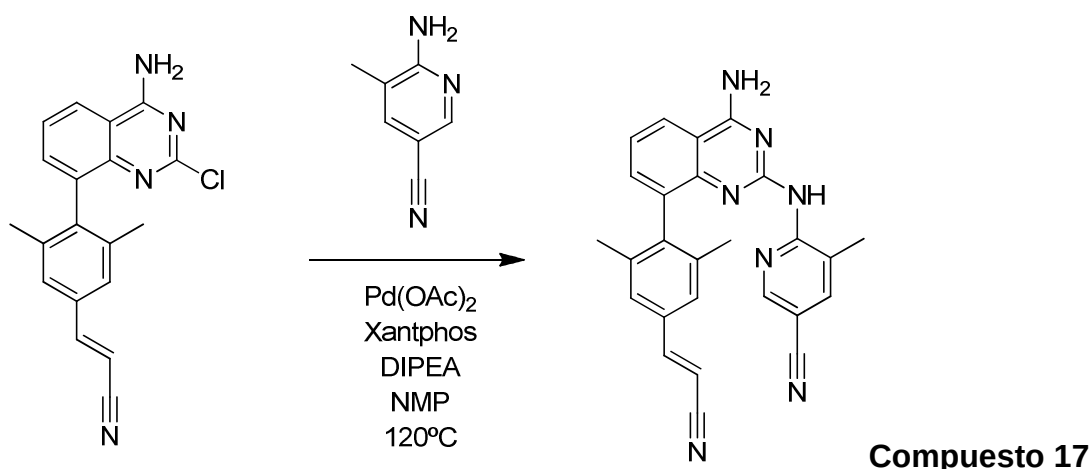
[0280] Compuesto 2a (20 mg, 0.06 mmol), 6-amino-2-metilonicotinonitrilo (24 mg, 0.18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-78835), *N,N*-diisopropiletilamina (622 mg, 0.48 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (4 mg, 0.006 mmol) y acetato de paladio (ii) (1 mg, 0.006 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (1 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con dietiléter en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título **16**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432.4 [M+H], Tr = 1.15 min (Método LCMS 3).

EJEMPLO 17

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-5-metilonicotinonitrilo- Compuesto 17



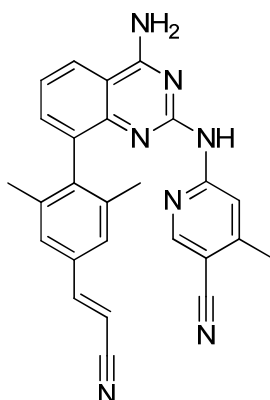
Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-5-metilonicotinonitrilo (compuesto 17)



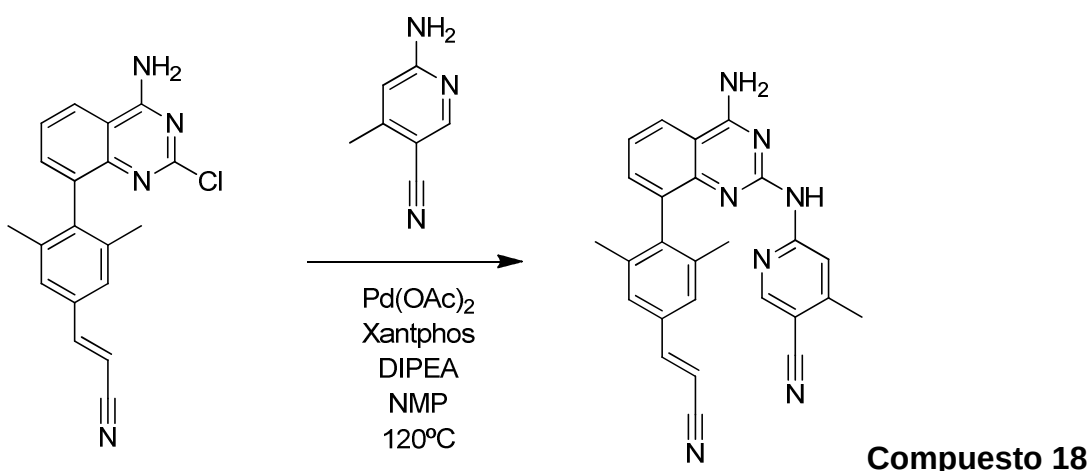
[0281] Compuesto 2a (20 mg, 0.06 mmol), 6-amino-5-metilonicotinonitrilo (24 mg, 0.18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-25043), *N,N*-diisopropiletilamina (622 mg, 0.48 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (4 mg, 0.006 mmol) y acetato de paladio (ii) (1 mg, 0.006 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (1 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con dietiléter en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título **17**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 1H), 7.91 – 7.72 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432.4 [*M*+*H*], Tr = 1.19 min (Método LCMS 3).

EJEMPLO 18

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-4-metilnicotinonitrilo- Compuesto 18



Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-4-metilnicotinonitrilo (compuesto 18)

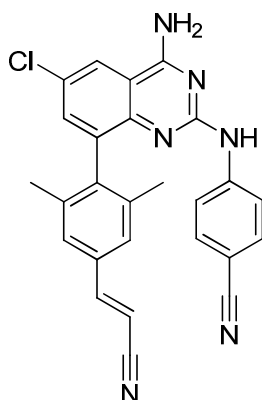


[0282] Compuesto 2a (20 mg, 0.06 mmol), 6-amino-4-metilnicotinonitrilo (24 mg, 0.18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-80125), *N,N*-diisopropiletilamina (622 mg, 0.48 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (4 mg, 0.006 mmol) y acetato de paladio (ii) (1 mg, 0.006 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (1 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con dietiléter en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con dietiléter y una vez con hexano para producir el compuesto del título **18**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (bs, 1H), 9.55 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.48 – 8.37 (m, 1H), 7.90 – 7.62 (m, 5H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.7

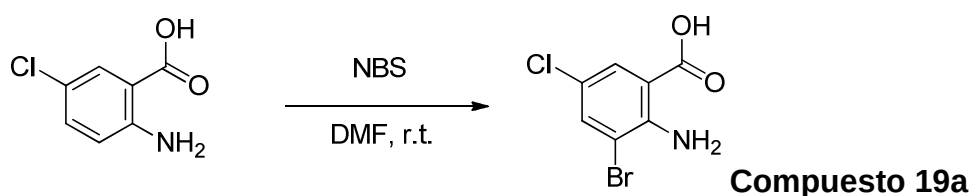
Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (m/z) 432.3 [M+H], Tr = 1.25 min (Método LCMS 3).

EJEMPLO 19

(E)-4-((4-Amino-6-cloro-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 19

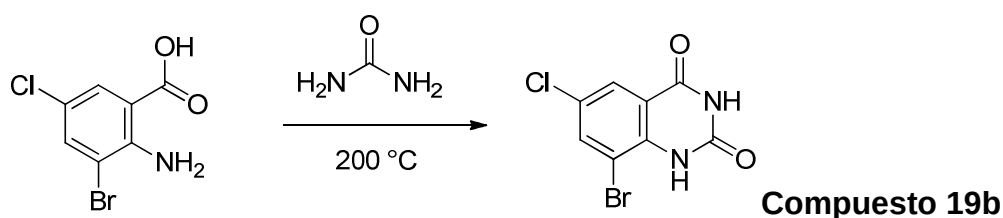


Paso 1: Síntesis de 2-amino-3-bromo-5-clorobenzoico ácido (Compuesto 19a)



[0283] Una mezcla de 2-amino-5-clorobenzoico ácido (5 g, 29 mmol, Ark Pharm Inc, AK-26989) y *N*-bromosuccinimida (5.4 g, 30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 mL) y product se extrajo con dietiléter (400 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **19a**. LCMS (m/z) 250.0 [M+H], Tr = 4.05 min (Método LCMS 1).

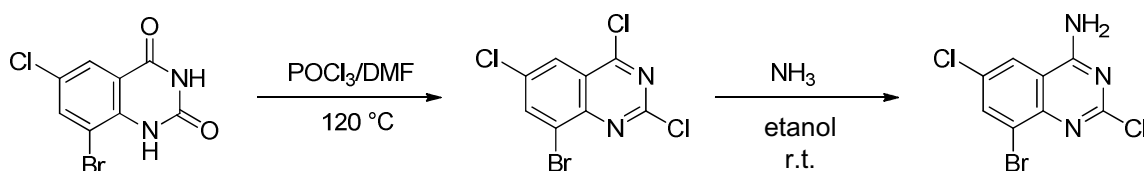
Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-cloroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 19b)



[0284] Una mezcla de compuesto 19a (5.3 g, 21 mmol) y urea (30 g, 500 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con metanol (100 mL) y el producto se filtró. El sólido se lavó con agua (50 mL) y

metanol (50 mL) para producir el compuesto del título **19b**. LCMS (m/z) 275.0 [M+H], Tr = 3.32 min (Método LCMS 1).

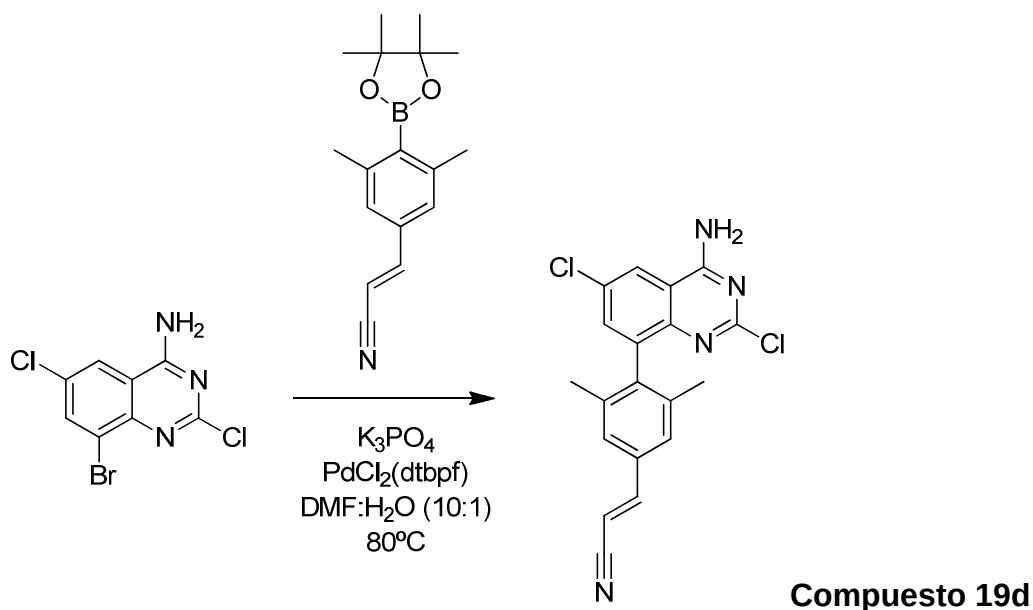
Paso 3: síntesis de 8-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-amina (compuesto 19c)



Compuesto 19c

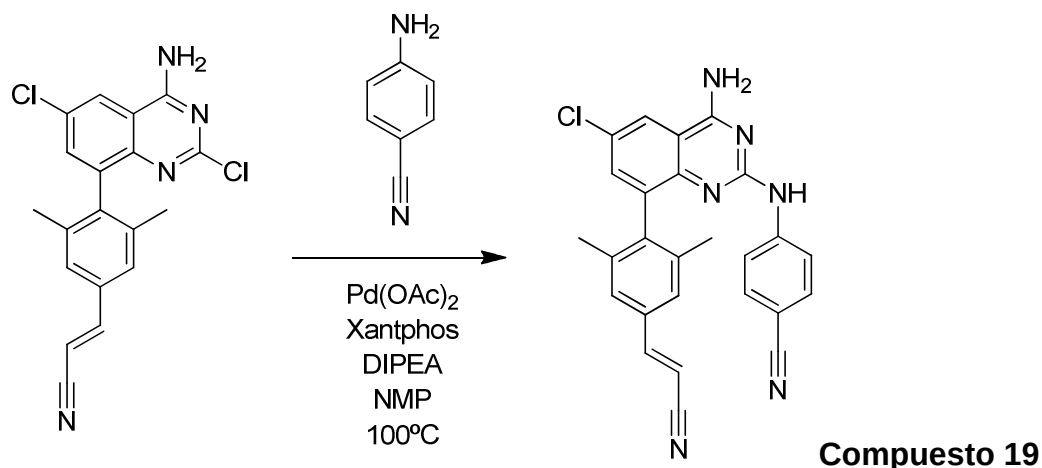
[0285] Una mezcla de compuesto 19b (5.3 g, 21 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (15 mL) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (200 mL) y el producto se filtró. El sólido se secó *in vacuo* durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El producto sólido se filtró para producir el compuesto del título **19c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 2H), 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H). LCMS (m/z) 291.9 [M+H], Tr = 3.86 min (Método LCMS 1).

Paso 4: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2,6-dicloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 19d)



[0286] Una mezcla de compuesto 19c (146 mg, 0.5 mmol), compuesto 1c (170 mg, 0.6 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (230 mg, 1 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (65 mg, 0.1 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5.5 mL) bajo argón y esta mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 80-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **19d**. LCMS (m/z) 369.0 [M+H], Tr = 4.30 (Método LCMS 1).

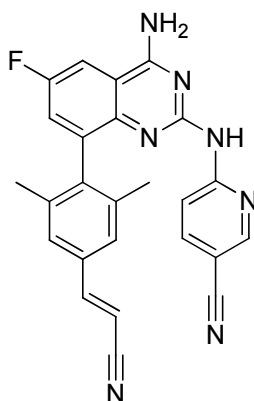
Paso 5: síntesis de (E)-4-((4-amino-6-cloro-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 19)



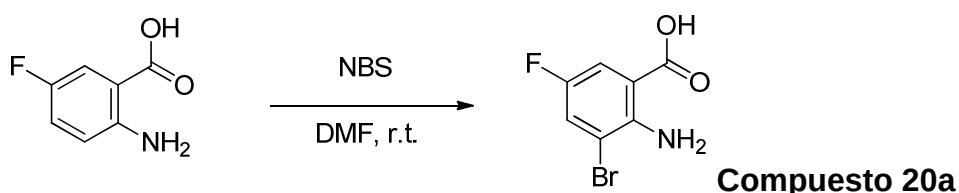
[0287] Una mezcla de compuesto 19d (85 mg, 0.23 mmol), 4-aminobenzonitrilo (33 mg, 0.28 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (ii) (10 mg, 0.046 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (27 mg, 0.046 mmol) se disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (2 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (174 μ L, 1 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente desde 40-60% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep, gradiente 5-100%, acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **19**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (m/z) 451.2 [$M+H$], Tr = 4.25 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 20

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 20

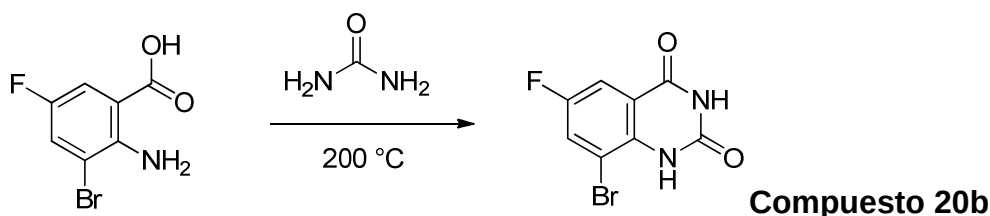


Paso 1: Síntesis de 2-amino-3-bromo-5-fluorobenzoico ácido (Compuesto 20a)



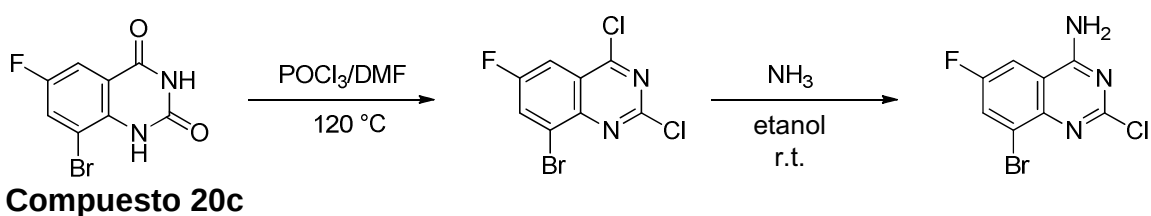
[0288] Una mezcla de 2-amino-5-fluorobenzoico ácido (10 g, 65 mmol, Ark Pharm Inc, AK-35193) y *N*-bromosuccinimida (12 g, 67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL), el producto sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título 20a. LCMS (*m/z*) 233.7 [M+H], Tr = 3.75 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 20b)



[0289] Una mezcla de compuesto 20a (12 g, 51 mmol) y urea (20 g, 333 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 mL). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 mL) para producir el compuesto del título 20b. LCMS (*m/z*) 259.0 [M+H], Tr = 3.23 min (Método LCMS 1).

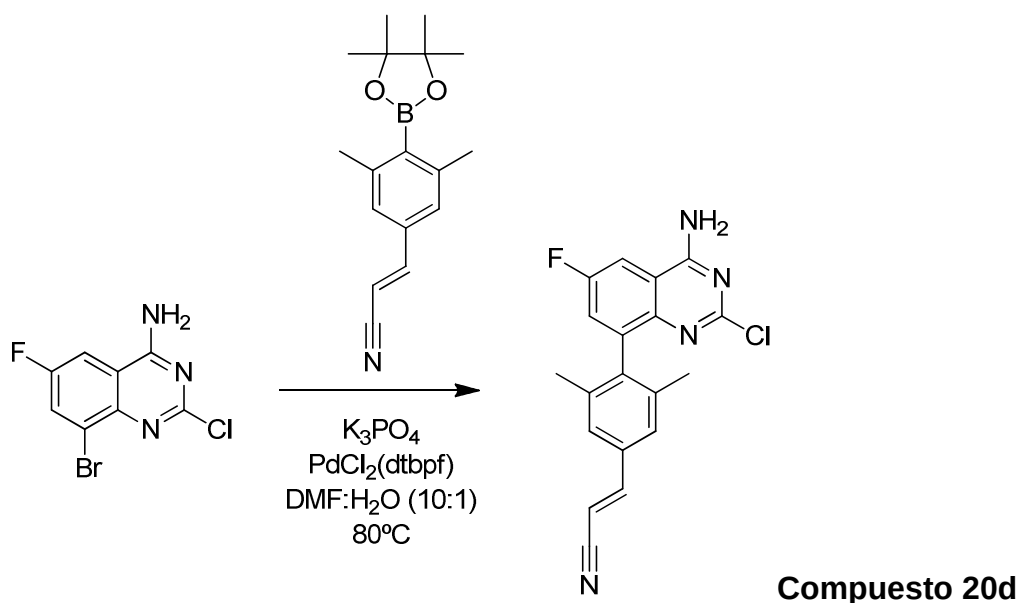
Paso 3: síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolin-4-amina (compuesto 20c)



[0290] Una mezcla de compuesto 20b (3 g, 20 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (20 mL) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla hielo agua (200 mL) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó *in vacuo* durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo sólido se suspendió en agua. El producto sólido se filtró para producir el compuesto del título 20c. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H),

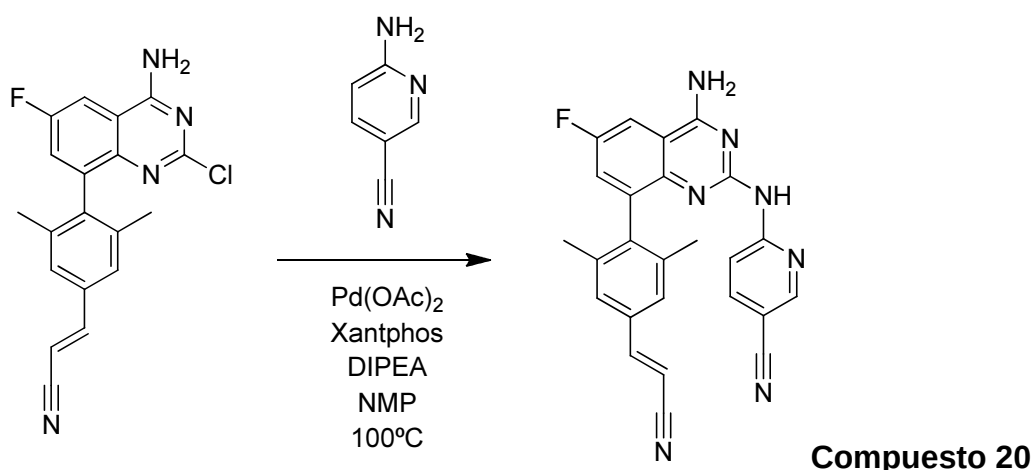
8.19 (dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 275.7 [M+H], Tr = 3.74 min (Método LCMS 1).

Paso 4: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-fluoroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 20d)



[0291] Una mezcla de compuesto 20c (276 mg, 1 mmol), compuesto 1c (340 mg, 1.2 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (460 mg, 2mmol) y [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (65 mg, 0.1 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 11 mL) bajo argón y esta mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 80-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título 20d. LCMS (m/z) 352.9 [M+H], Tr = 4.12 min (Método LCMS 1).

Paso 5: síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 20)

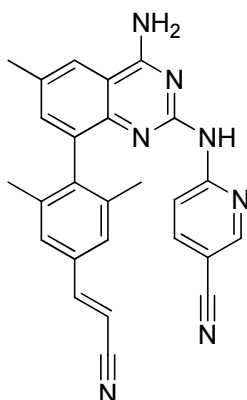


[0292] Una mezcla de compuesto 20d (176 mg, 0.5 mmol), 6-aminonitrilo (178 mg, 1.5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (ii) (22 mg, 0.1 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (58 mg, 0.1 mmol) se

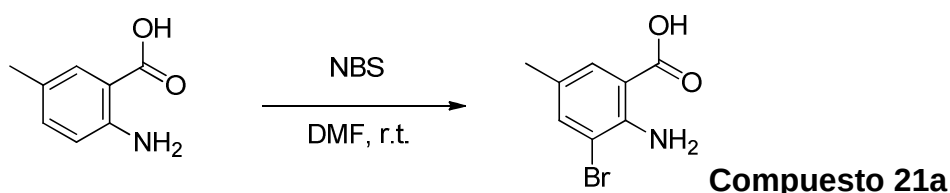
disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (5 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (348 L, 2 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 40-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep , gradiente 5-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir el compuesto del título 20 como la sal TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 2H), 8.02 – 7.84 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.42 (bs, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 435.8 [*M*+*H*], *Tr* = 3.45 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 21

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metiloquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 21

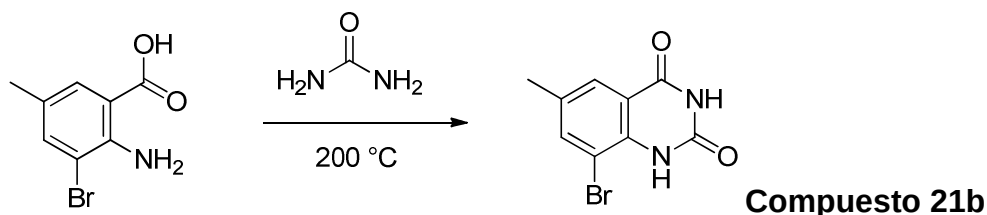


Paso 1: Síntesis de ácido 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoico (Compuesto 21a)



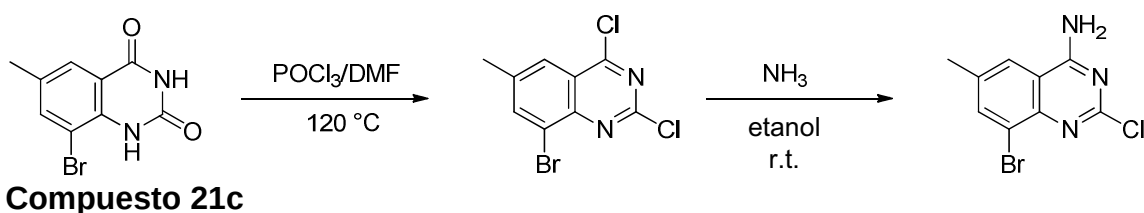
[0293] Una mezcla de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (10 g, 66 mmol, Ark Pharm, Inc AK-34555) y *N*-bromosuccinimida (12 g, 67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y el producto sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título **21a**. LCMS (*m/z*) 229.80 [*M*+*H*], *Tr* = 3.87 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-metiloquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 21b)



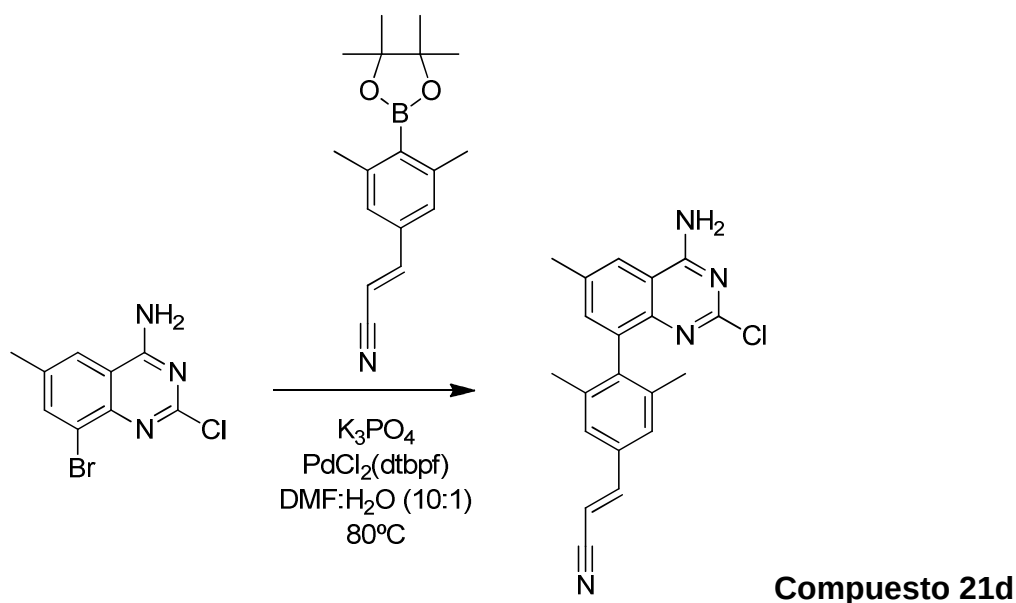
[0294] Una mezcla de compuesto 21a (5 g, 22 mmol) y urea (30 g, 500 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con agua (100 mL). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 mL) y agua (50 mL) para producir el compuesto del título **21b**. LCMS (m/z) 254.7 [M+H], Tr = 3.19 min (Método LCMS 1).

Paso 3: síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-metiloquinazolin-4-amina (compuesto 21c)



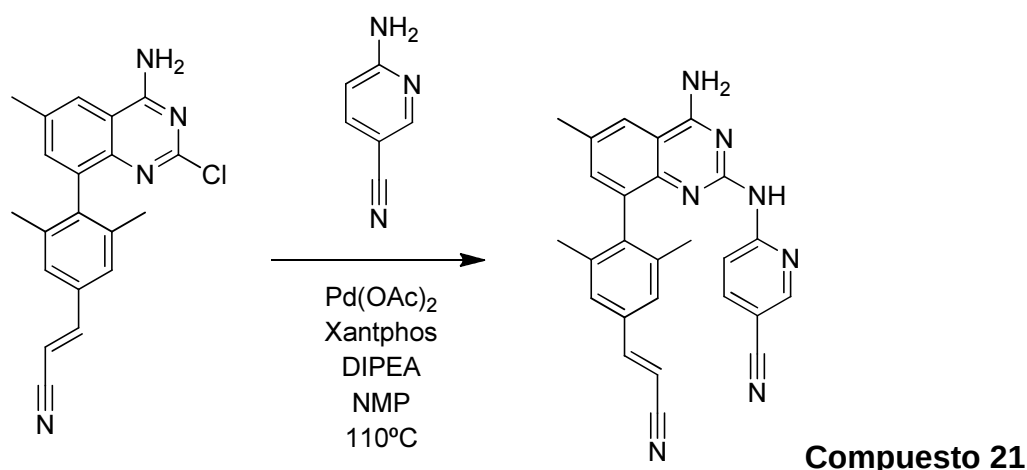
[0295] Una mezcla de compuesto 21b (5 g, 20 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (15 mL) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla hielo agua (200 mL) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó *in vacuo* durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El producto sólido se filtró para producir el compuesto del título **21c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). LCMS (m/z) 271.8 [M+H], Tr = 3.65 min (Método LCMS 1).

Paso 4: síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metiloquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 21d)



[0296] Una mezcla de compuesto 21c (273 mg, 1 mmol), compuesto 1c (340 mg, 1.2 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (460 mg, 2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (65 mg, 0.1 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5.5 mL) bajo argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 40-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **21d**. LCMS (*m/z*) 348.9 [M+H], Tr = 4.17 min (Método LCMS 1).

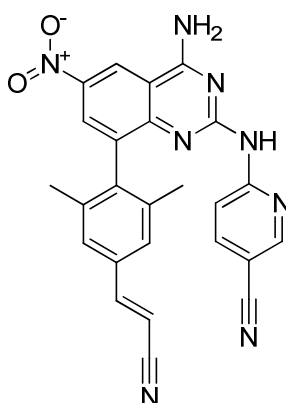
Paso 5: síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metiloquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 21)



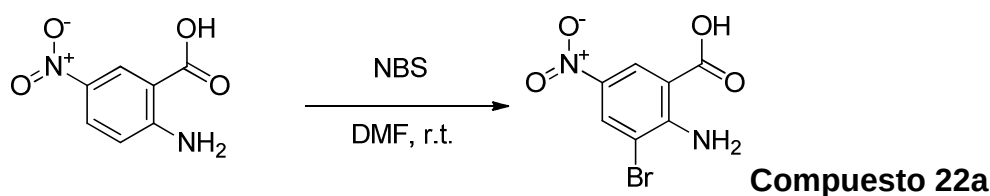
[0297] Una mezcla de compuesto 21d (175 mg, 0.5 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (298 mg, 2.5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (ii) (23 mg, 0.1 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (58 mg, 0.1 mmol) se disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (5 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (435 L, 2.5 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 6 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 40-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep, gradiente 5-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir el compuesto del título **21** como la sal TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 3H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432.0 [M+H], Tr = 3.56 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 22

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-nitroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 22

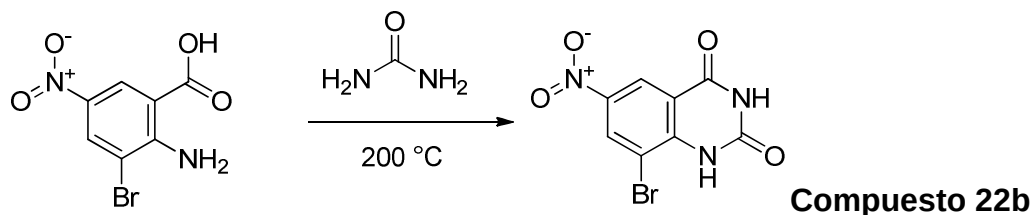


Paso 1: Síntesis de ácido 2-amino-3-bromo-5-nitrobenzoico (Compuesto 22a)



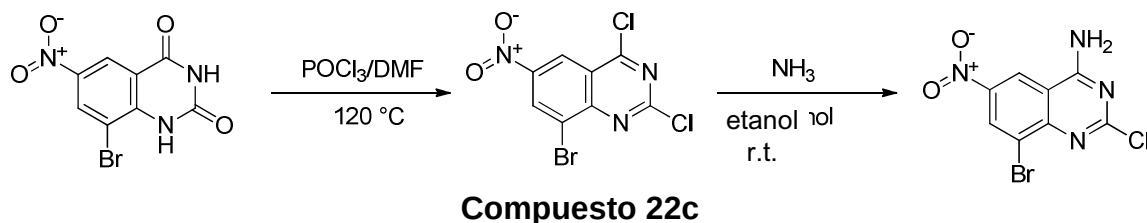
[0298] Una mezcla de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (5 g, 27 mmol, Sigma-Aldrich) y *N*-bromosuccinimida (6 g, 34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y el producto sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título **22a**. LCMS (*m/z*) 261.03 [*M*+*H*], *Tr* = 3.70 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-nitroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 22b)



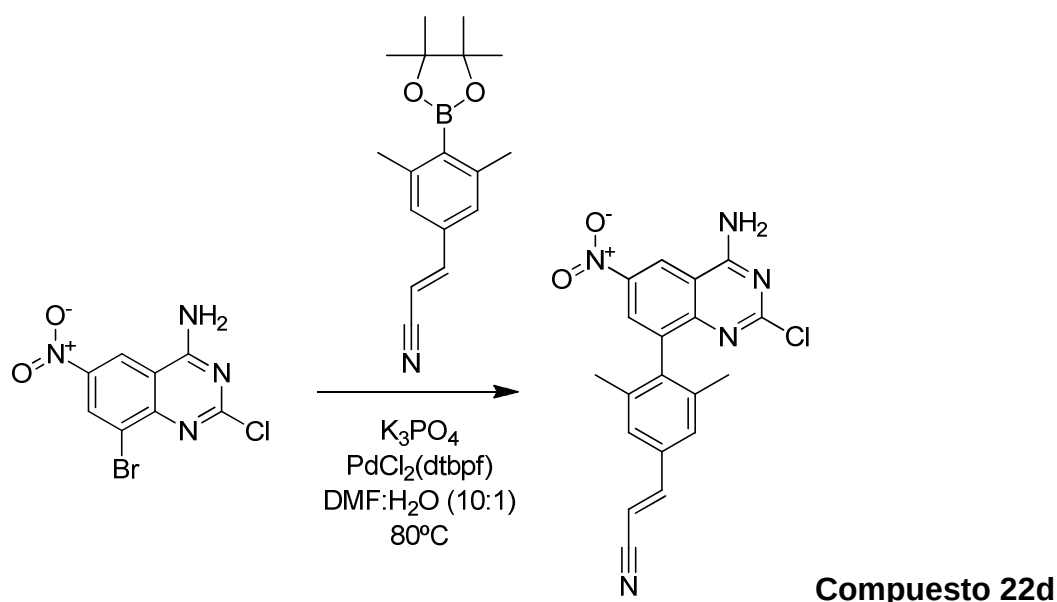
[0299] Una mezcla de compuesto 22a (5 g, 22 mmol) y urea (20 g, 333 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con agua (100 mL). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 mL) y agua (50 mL) para producir el compuesto del título **22b**. LCMS (*m/z*) 286.2 [*M*+*H*], *Tr* = 3.21 min (Método LCMS 1).

Paso 3: síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-nitroquinazolin-4-amina (compuesto 22c)



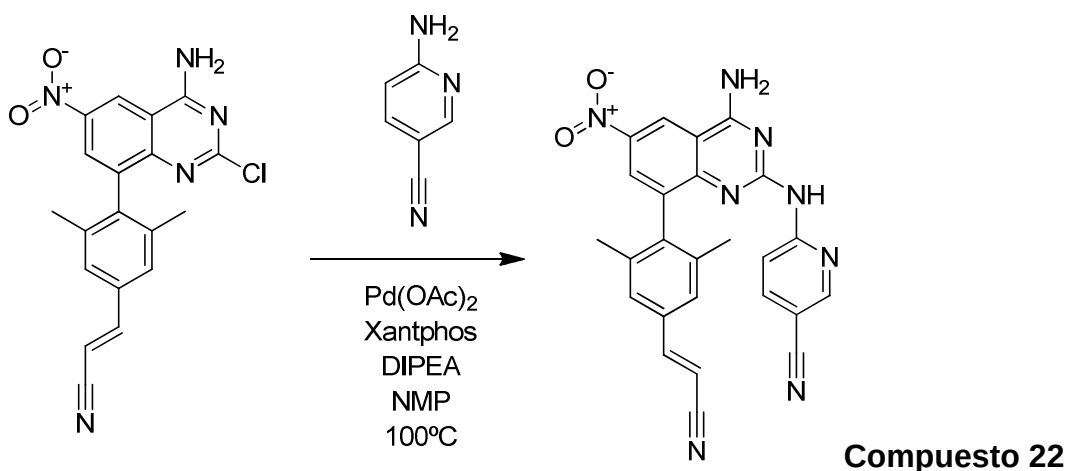
[0300] Una mezcla de compuesto 22b (5 g, 17 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (15 mL) y *N,N*-dimetilformamida (4 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla hielo agua (200 mL) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó *in vacuo* durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y agua se adicionó. El producto sólido se filtró para producir el compuesto del título **22c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 303.0 [*M*+*H*], Tr = 3.97 min (Método LCMS 1).

Paso 4: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-nitroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 22d)



[0301] Una mezcla de compuesto 22c (152 mg, 0.5 mmol), compuesto 1c (170 mg, 0.6 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (230 mg, 1 mmol) y [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (33 mg, 0.05 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5.5 mL) bajo argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 7 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 40-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **22d**. LCMS (*m/z*) 379.9 [*M*+*H*], Tr = 4.40 min (Método LCMS 1).

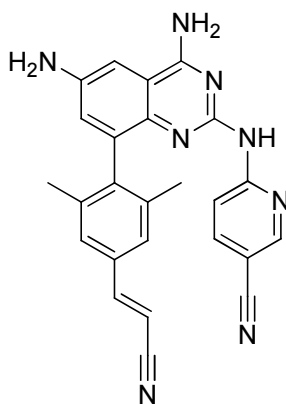
Paso 5: síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-nitroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 22)



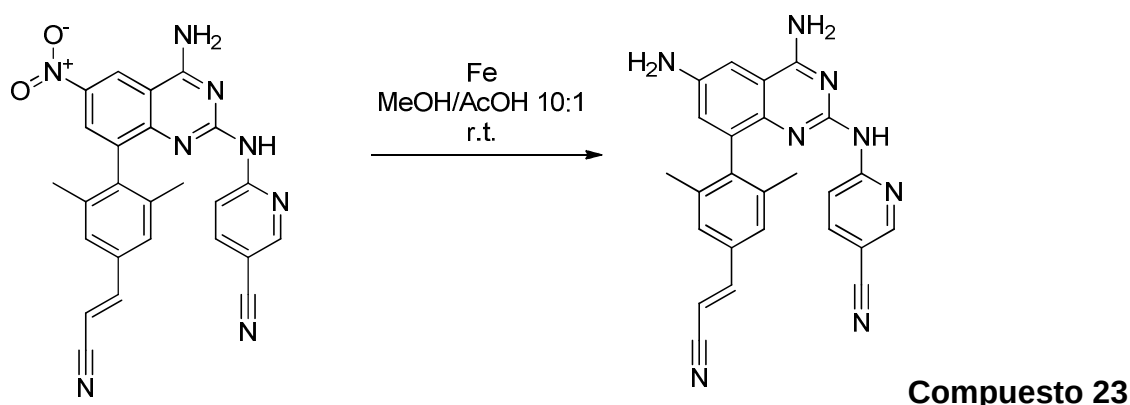
[0302] Una mezcla de compuesto 22d (110 mg, 0.29 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (171 mg, 1.45 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (ii) (13 mg, 0.06 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (34 mg, 0.06 mmol) se disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (5 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (514 L, 2.95 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 40-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep, gradiente 5-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir el compuesto del título **22** como la sal TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (bs, 2H), 7.80 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.50 (m, 7H), 7.48 (bs, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 463.0 [M+H], Tr = 3.98 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 23

(*E*)-6-((4,6-Diamino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 23



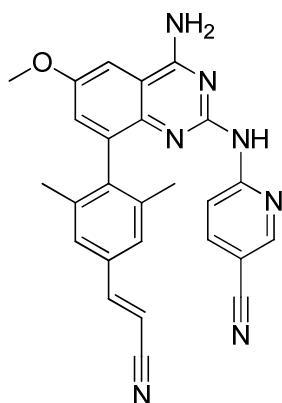
Síntesis de (*E*)-6-((4,6-diamino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 23)



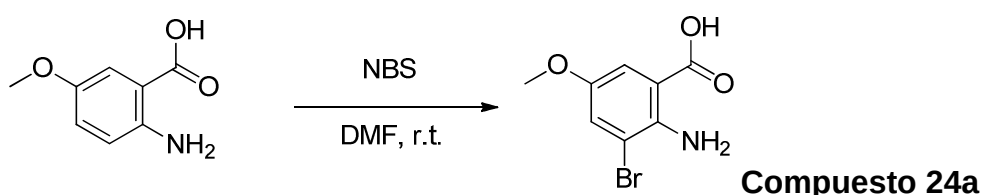
[0303] Compuesto 22 (20 mg, 0.043 mmol) se disolvió en la mezcla metanol-ácido acético (10:1, 2 mL), polvo de hierro (20 mg, 0.358 mmol) se adicionó en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 10-30% metanol en acetato de etilo) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep, gradiente 5-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir el compuesto del título **23** como la sal TFA. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 1.98 (s, 6H). LCMS (m/z) 433.1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3.68 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 24

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 24

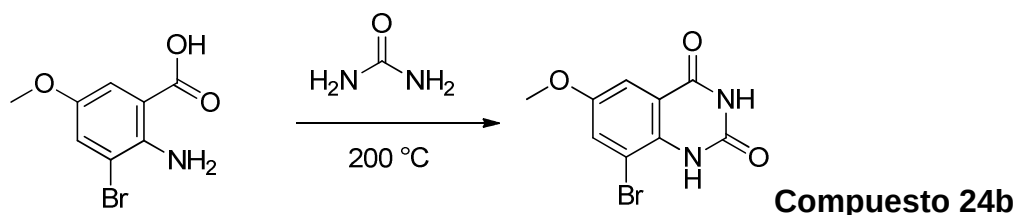


Paso 1: Síntesis de ácido 2-amino-3-bromo-5-metoxibenzoico (Compuesto 24a)



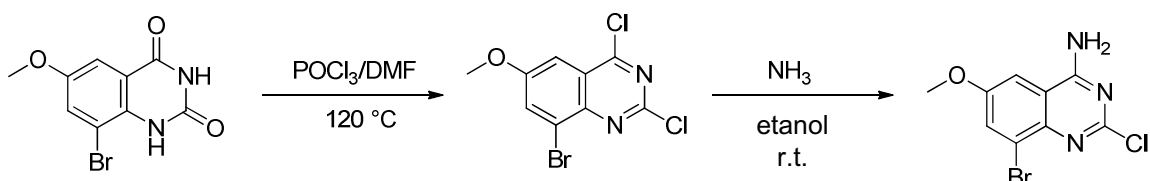
[0304] Una mezcla de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (3.95 g, 23.6 mmol, Sigma-Aldrich) y *N*-bromosuccinimida (4.2 g, 23.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 mL) y el producto sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título **24a**. LCMS (*m/z*) 245.8 [*M*+*H*], *Tr* = 4.06 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-metoxiquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 24b)



[0305] Una mezcla de compuesto 24a (2.19 g, 8.9 mmol) y urea (12 g, 200 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con agua (100 mL). El producto sólido se filtró y se lavó con agua (50 mL) para producir el compuesto del título **24b**.

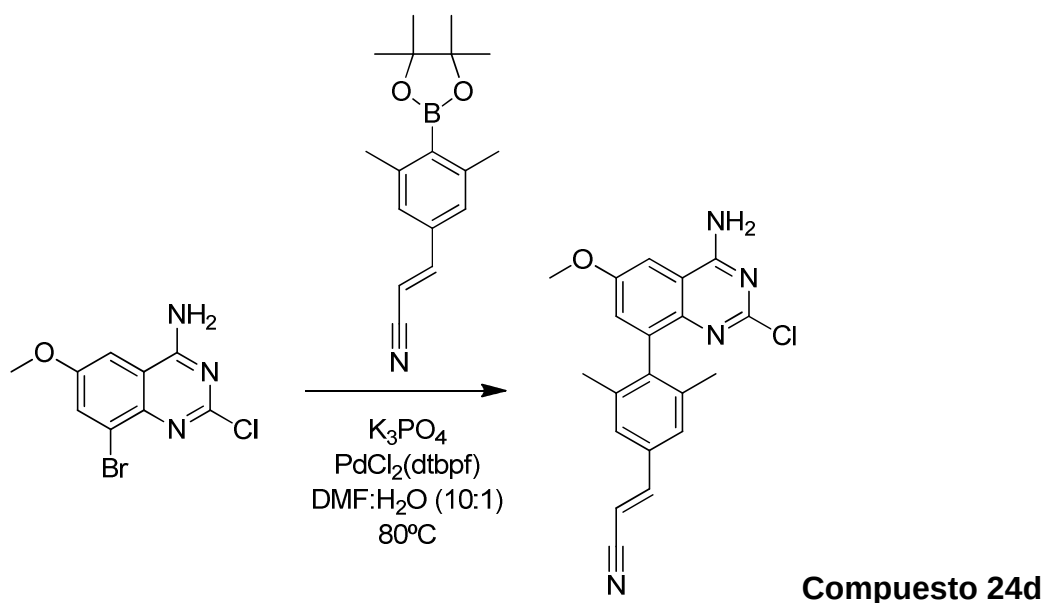
Paso 3: síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-metoxiquinazolin-4-amina (compuesto 24c)



Compuesto 24c

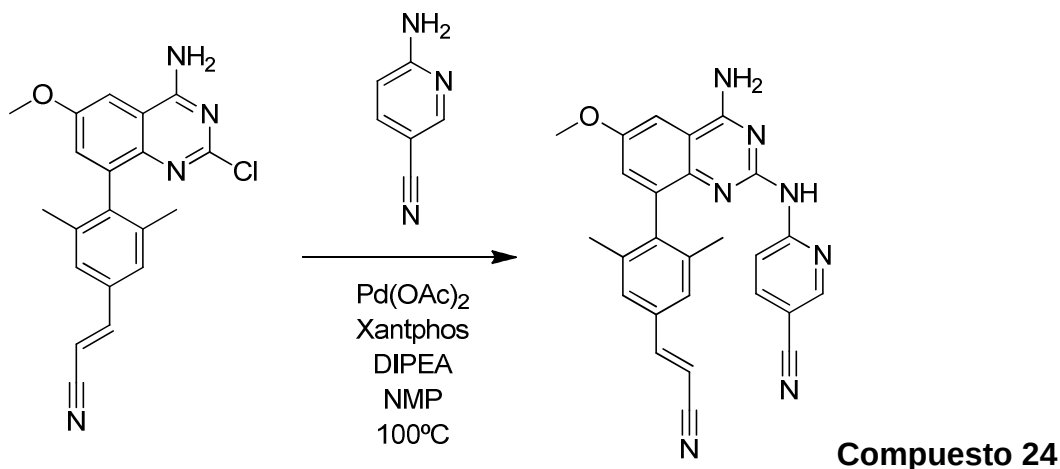
[0306] Una mezcla de compuesto 24b (2.45 g, 9 mmol), oxloruro de fósforo (V) (10 mL) y *N,N*-dimetilformamida (5 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla hielo agua (200 mL) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó *in vacuo* durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y agua (20 mL) se adicionó. El producto sólido se filtró para producir el compuesto del título **24c**. LCMS (*m/z*) 287.7 [*M*+*H*], *Tr* = 4.33 min (Método LCMS 1).

Paso 4: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metoxiquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 24d)



[0307] Una mezcla de compuesto 24c (30 mg, 0.1 mmol), compuesto 1c (34 mg, 0.12 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (46 mg, 0.2 mmol) y [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (13 mg, 0.02 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 2 mL) bajo argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **24d**. LCMS (*m/z*) 364.9 [M+H], Tr = 4.65 min (Método LCMS 1).

Paso 5: síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 24)

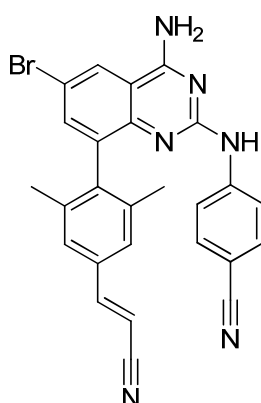


[0308] Una mezcla de compuesto 24d (15 mg, 0.041 mmol), 6-aminonitrilo (24 mg, 0.21 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (ii) (4 mg, 0.016 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (10 mg, 0.016 mmol) se disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (1 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (37 μ L, 0.21 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 60-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó

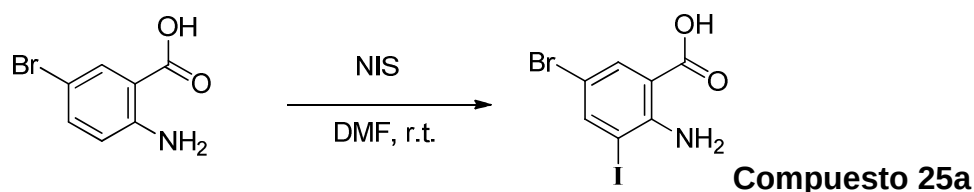
mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep , gradiente 5-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir el compuesto del título **24** como la sal TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.52 (bs, 1H), 11.99 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 6.69 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.98 (s, 6H). LCMS (m/z) 448.0 [$M+H$], Tr = 3.95 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 25

(*E*)-4-((4-Amino-6-bromo-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 25

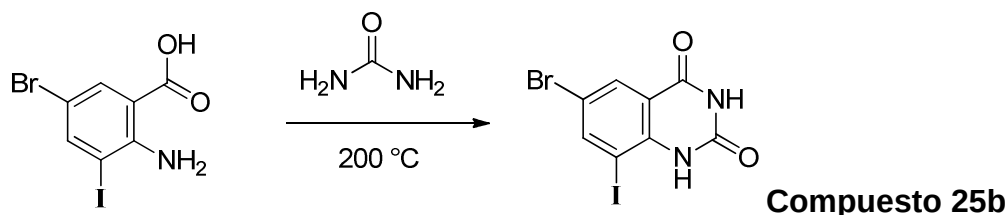


Paso 1: Síntesis de ácido 2-amino-5-bromo-3-yodobenzoico (Compuesto 25a)



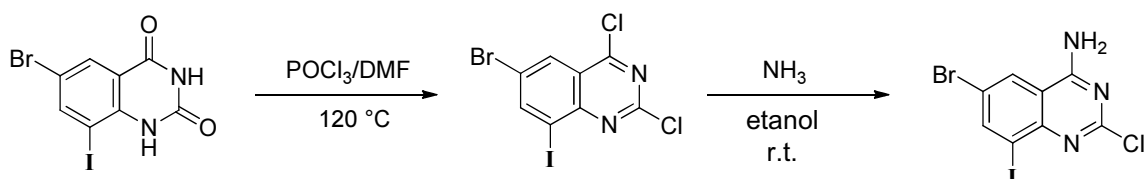
[0309] Una mezcla de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (1 g, 4.6 mmol, Sigma-Aldrich) y *N*-yodosuccinimida (1.9 g, 8.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). El producto sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título **25a**. LCMS (m/z) 341.9 [$M+H$], Tr = 4.53 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de 6-bromo-8-yodoquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 25b)



[0310] Una mezcla de compuesto 25a (1.2 g, 3.5 mmol) y urea (10 g, 166 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con agua (100 mL). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 mL) y agua (50 mL) para producir el compuesto del título **25b**.

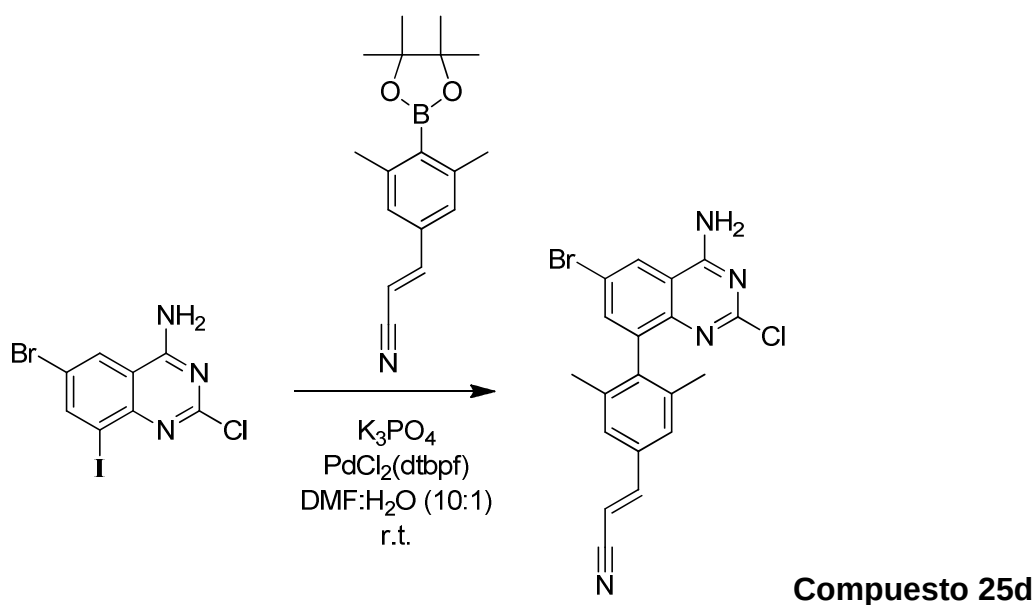
Paso 3: síntesis de 6-bromo-2-cloro-8-yodoquinazolin-4-amina (compuesto 25c)



Compuesto 25c

[0311] Una mezcla de compuesto 25b (5.33 g, 14.5 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (30 mL) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla hielo agua (200 mL) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó *in vacuo* durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice (gradiente desde 10-50% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **25c**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (bs, 2H). LCMS (m/z) 383.9 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 5.98 min (Método LCMS 1).

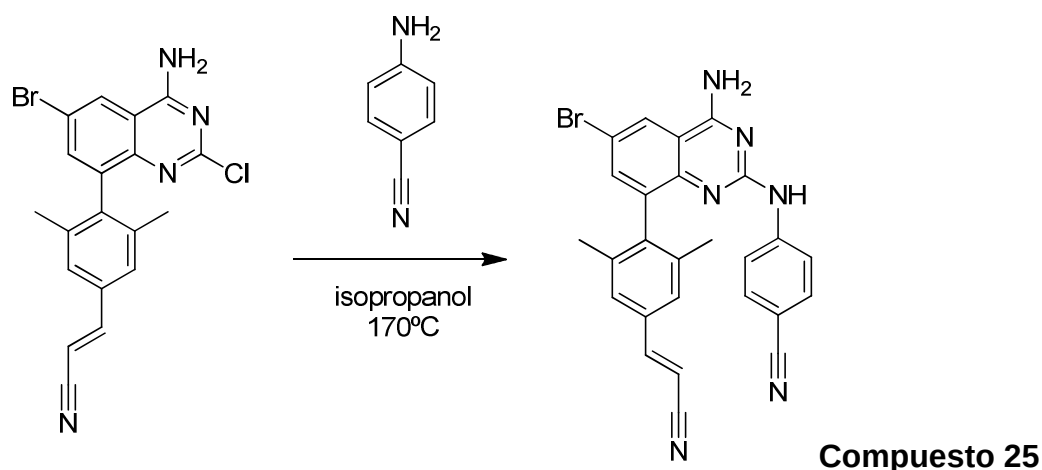
Paso 4: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-6-bromo-2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 25d)



[0312] Una mezcla de compuesto 25c (120 mg, 0.31 mmol), compuesto 1c (106 mg, 0.37 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (143 mg, 0.62 mmol) y [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (40 mg, 0.062 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 3

mL) bajo argón y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se detuvo mediante adición de cloruro de amonio saturado y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 30-60% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **25d**. LCMS (m/z) 412.8 [M+H], Tr = 4.62 min (Método LCMS 1).

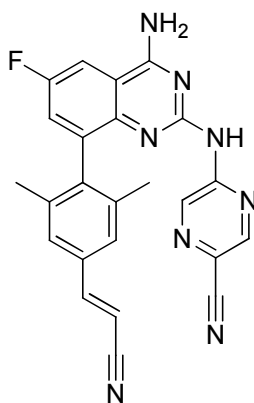
Paso 5: síntesis de (E)-4-((4-amino-6-bromo-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 25)



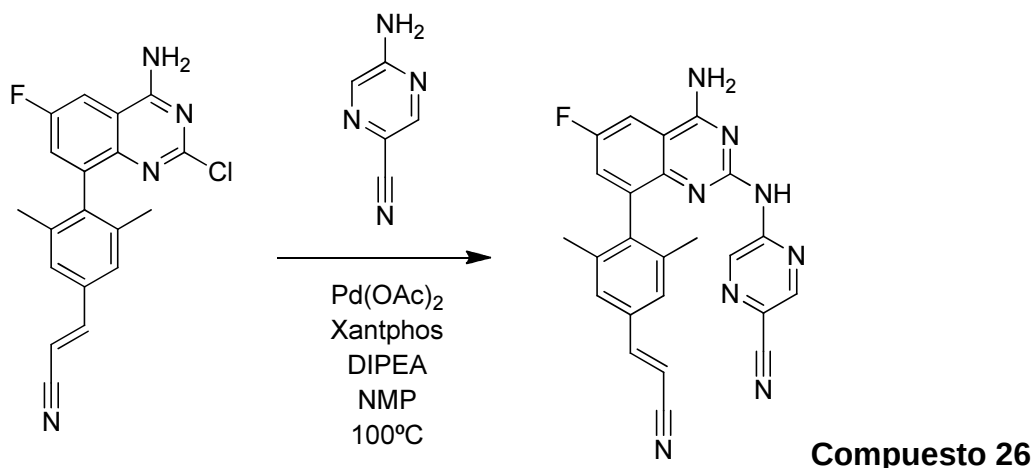
[0313] Una mezcla de compuesto 25d (55 mg, 0.13 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (20 mg, 0.17 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (2 mL) se calentó bajo condiciones de microondas a 170 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gradiente desde 0-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **25**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 6H). LCMS (m/z) 495.1 [M+H], Tr = 4.58 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 26

(E)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo- Compuesto 26



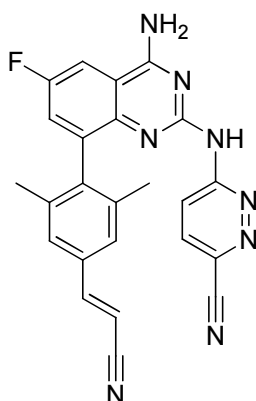
Síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo (compuesto 26)



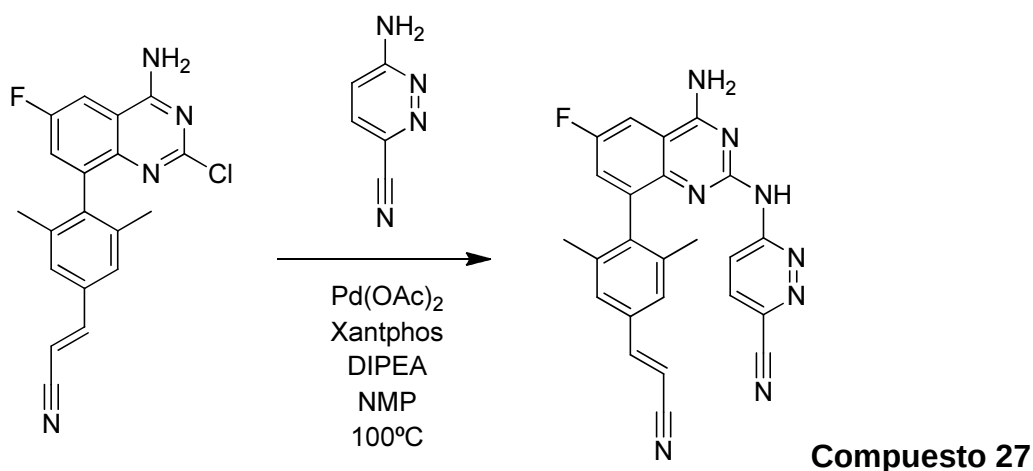
[0314] Compuesto 20d (92 mg, 0.21 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (60 mg, 0.50 mmol, Ark Pharm Inc, AK-21935), *N,N*-diisopropiletilamina (174 μ L, 1.0 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (24 mg, 0.042 mmol) y acetato de paladio (ii) (9 mg, 0.042 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (2 mL). La reacción se calentó a 100°C en un recipiente sellado durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego re-purificó mediante cromatografía en fase reversa (5-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **26**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.60 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 6.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). LCMS (m/z) 436.9 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3.59 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 27

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)piridazino-3-carbonitrilo- Compuesto 27



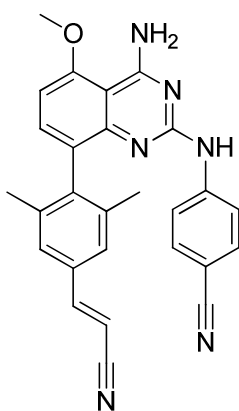
Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)piridazino-3-carbonitrilo (compuesto 27)



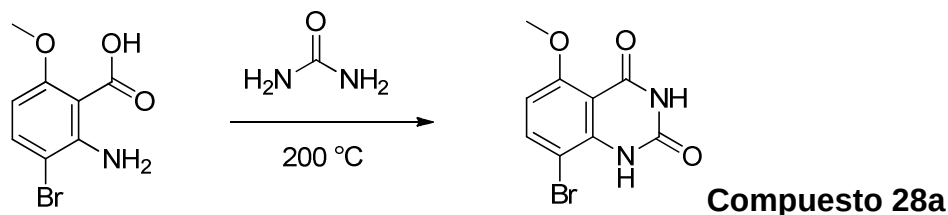
[0315] Compuesto 20d (92 mg, 0.21 mmol), 6-aminopiridazino-3-carbonitrilo (60 mg, 0.50 mmol, Matrix Scientific, 112287), *N,N*-diisopropiletilamina (174 L, 1.0 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (24 mg, 0.042 mmol) y acetato de paladio (ii) (9 mg, 0.042 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (2 mL). La reacción se calentó a 100°C en un recipiente sellado durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego re-purificó mediante cromatografía en fase reversa (5-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **27**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.73 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 436.9 [M+H], Tr = 3.73 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 28

(*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 28

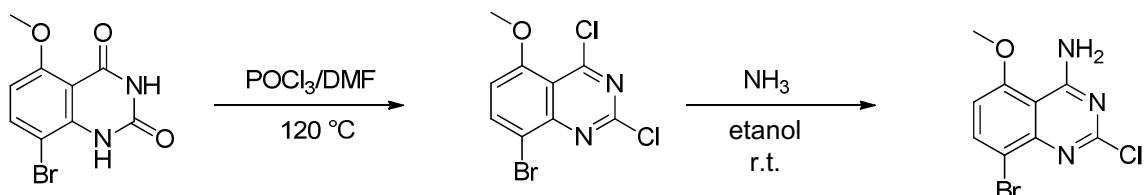


Paso 1: síntesis de 8-bromo-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 28a)



[0316] Una mezcla de ácido 2-amino-3-bromo-6-metoxibenzoico (2 g, 8.1 mmol, Ark Pharm Inc, AK137474) y urea (12 g, 200 mmol) se calentó a 200 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con agua (100 mL). El producto sólido se filtró y se lavó con agua (50 mL) para producir el compuesto del título **28a**.

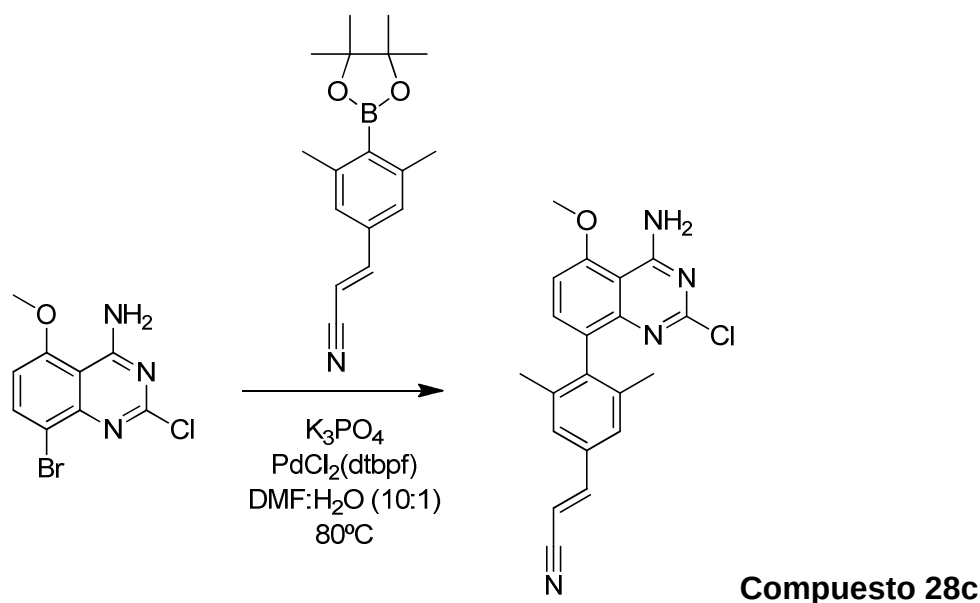
Paso 2: síntesis 8-bromo-2-cloro-5-metoxiquinazolin-4-amina (compuesto 28b)



Compuesto 28b

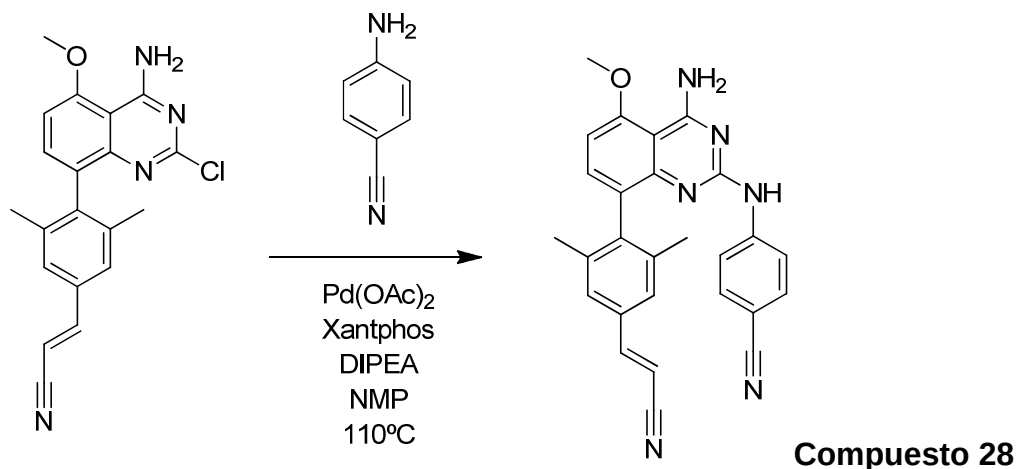
[0317] Una mezcla de compuesto 28a (4.67 g, 17 mmol), oxiclórico de fósforo (V) (20 mL) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla hielo agua (200 mL) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó *in vacuo* durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se sometió a extracción con acetona. La solución de acetona se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **28b**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). LCMS (*m/z*) 288.1 [*M*+*H*], *Tr* = 3.74 min (Método LCMS 1).

Paso 3: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-5-metoxiquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 28c)



[0318] Una mezcla de compuesto 28b (100 mg, 0.35 mmol), compuesto 1c (118 mg, 0.42 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (159 mg, 0.69 mmol) y [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (23 mg, 0.035 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5 mL) bajo argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 60-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **28c**. LCMS (*m/z*) 364.9 [*M*+*H*], *Tr* = 4.38 min (Método LCMS 1).

Paso 4: síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 28)

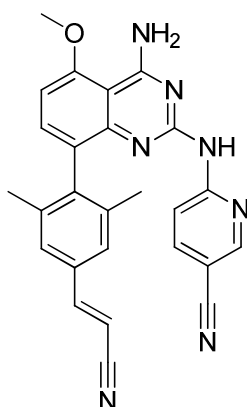


[0319] Una mezcla de compuesto 28c (37 mg, 0.1 mmol), 4-aminobenzonitrilo (60 mg, 0.5 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (ii) (4 mg, 0.02 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (12 mg, 0.02 mmol) se disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (2 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (87 μ L, 0.5 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 6 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante

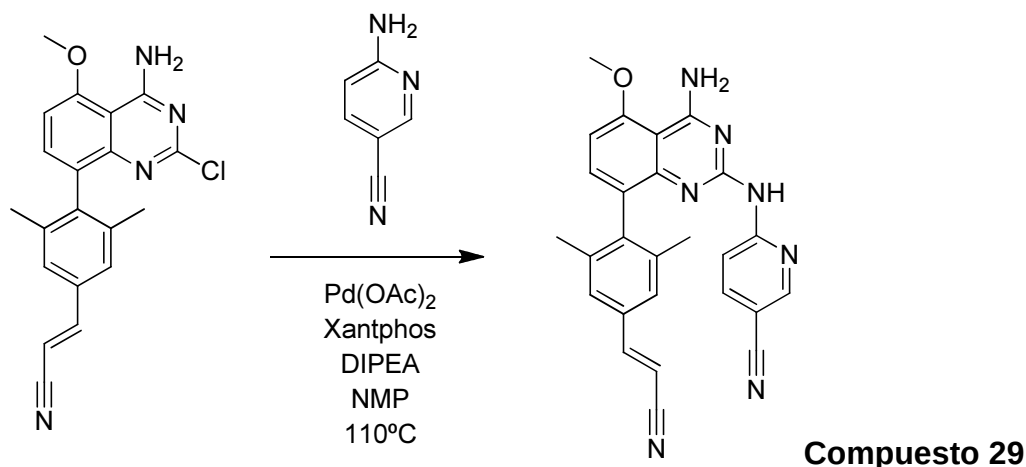
cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep , gradiente 5-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir el compuesto del título **28** como la sal TFA. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.90 – 7.65 (m, 3H), 7.71 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.55 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.95 (s, 6H). LCMS (m/z) 447.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3.85 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 29

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 29



Síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 29)

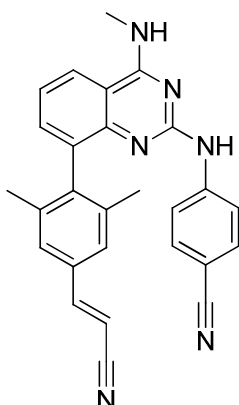


[0320] Compuesto 28c (37 mg, 0.1 mmol), 6-aminonitrilo (60 mg, 0.5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (87 μL , 0.5 mmol), (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (12 mg, 0.02 mmol) y acetato de paladio (ii) (4 mg, 0.02 mmol) se combinaron bajo argón en *N*-metilo-2-pirrolidona (2 mL). La reacción se calentó a 110°C en un recipiente sellado durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego re-purificó mediante cromatografía en fase reversa (5-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de

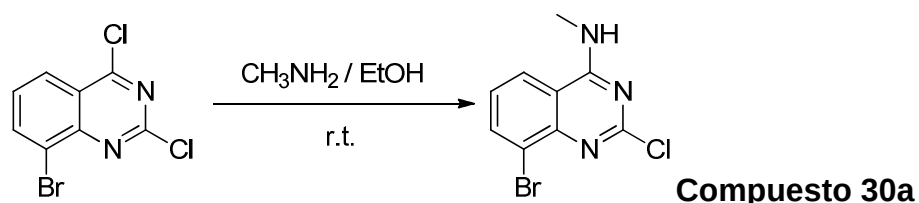
compuesto **29**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.31 (bs, 1H), 11.92 (bs, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.97 (s, 6H). LCMS (m/z) 448.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3.60 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 30

(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 30

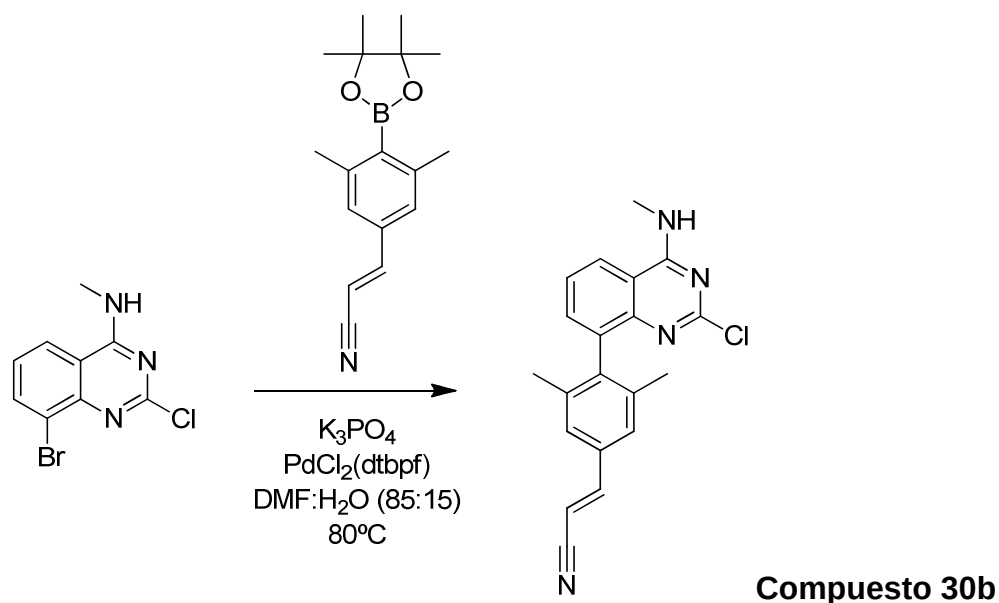


Paso 1: Síntesis de 8-bromo-2-cloro-*N*-metilquinazolin-4-amina (compuesto 30a)



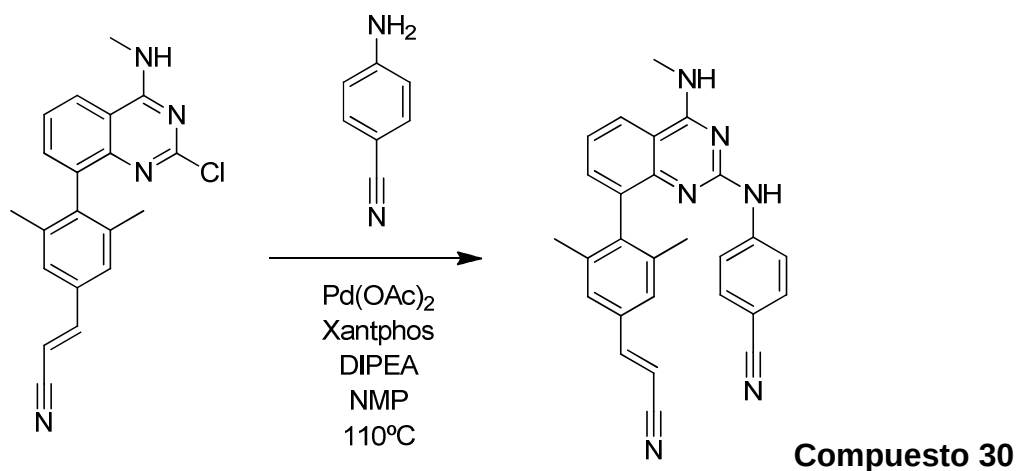
[0321] 8-Bromo-2,4-dicloroquinazolina (556 mg, 2 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) se disolvió en 6 mL de solución 20% de metilamina en etanol y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los volátiles se removieron a presión reducida y el residuo sólido se suspendió en agua. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 5 mL) y pentano (3 x 5 mL) para dar el compuesto del título **30a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{BrCl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 271.9585, encontrado 271.9585. LCMS (m/z) 272.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 3.80 min (Método LCMS 1).

Paso 2: Síntesis de (*E*)-3-(4-(2-cloro-4-(metilamino)quinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 30b)



[0322] Una mezcla de compuesto 30a (110 mg, 0.4 mmol), compuesto 1c (147 mg, 0.52 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (138 mg, 0.6 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (26 mg, 0.04 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (85:15, 5 mL) bajo argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-80% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **30b**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.46 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.85 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 349.1215, encontrado 349.1216. LCMS (m/z) 349.1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4.51 min (Método LCMS 1).

Paso 3: síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 30)

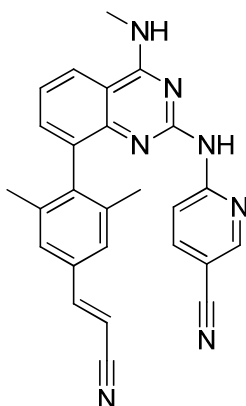


[0323] Una mezcla de compuesto 30b (52 mg, 0.15 mmol), 4-aminobenzonitrilo (90 mg, 0.75 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (ii) (20 mg, 0.064 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (40 mg, 0.064 mmol) se disolvió

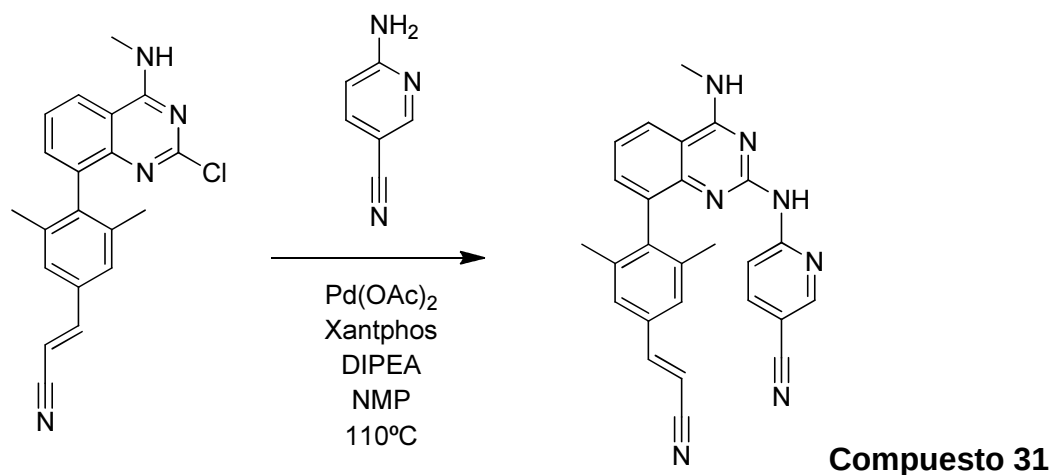
en *N*-metilo-2-pirrolidona (3 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (150 μ L, 0.85 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 80-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep , gradiente 0-100%, acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **30**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.90 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_6$ [M+H] 431.1979, encontrado 431.1977. LCMS (m/z) 431.2 [M+H], Tr 3.67 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 31

(*E*)-6-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 31



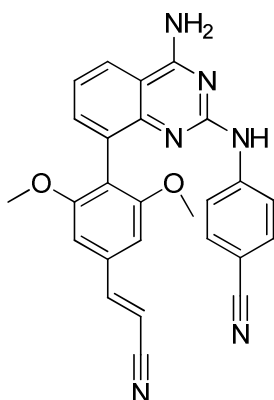
Síntesis de (*E*)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 31)



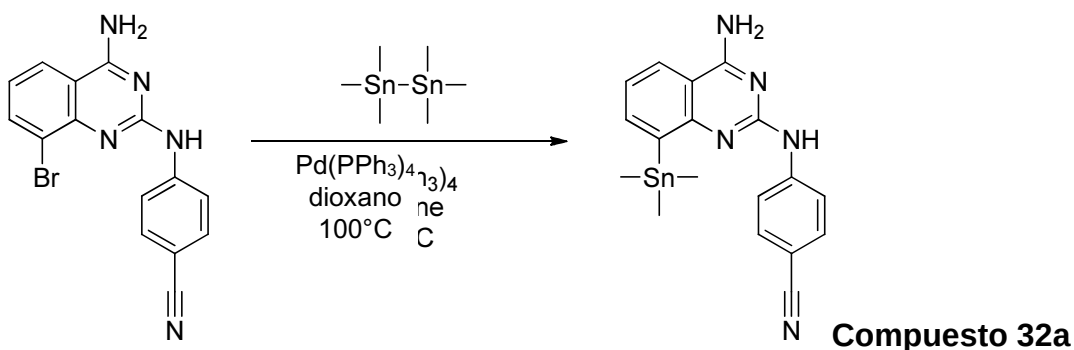
[0324] Una mezcla de compuesto 30b (52 mg, 0.15 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (90 mg, 0.75 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (ii) (20 mg, 0.064 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (40 mg, 0.064 mmol) se disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (3 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (150 L, 0.85 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 80-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep , gradiente 0-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA del compuesto del título **31**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.53 (s, 1H), ¹².28 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.96 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculado para C₂₆H₂₂N₇ [M+H] 432.1931, encontrado 432.1929. LCMS (*m/z*) 432.2 [M+H], Tr 3.53 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 32

(*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 32

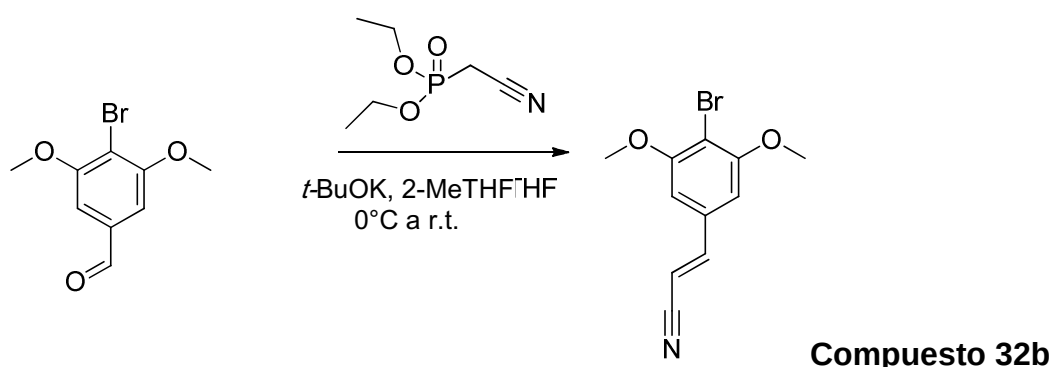


Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-8-(trimetiloestanil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 32a)



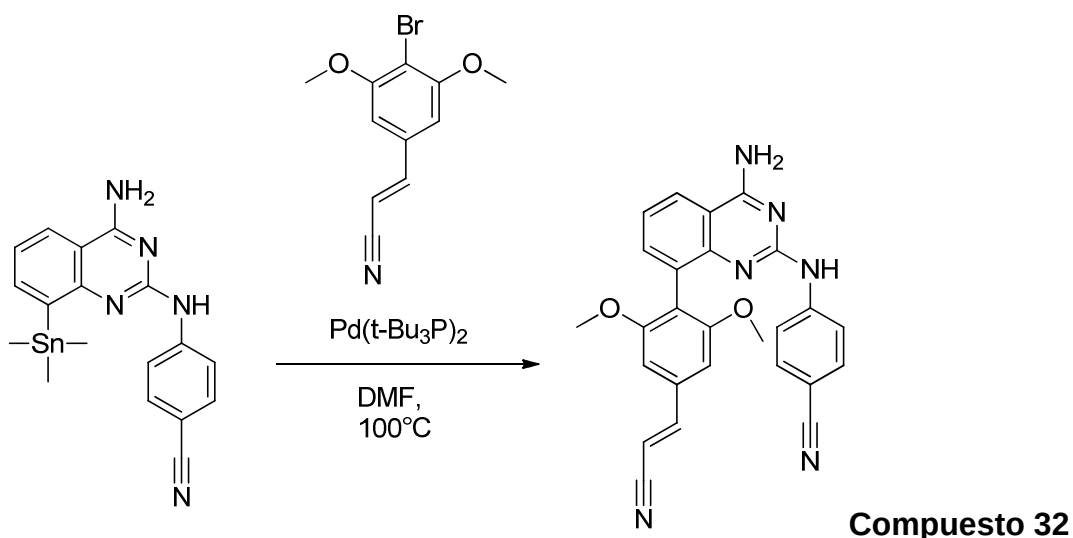
[0325] A una mezcla de 8a (1000 mg, 2.94 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (200 mg, 0.17 mmol) en dioxano seco (5 mL) se adicionó hexametildiestaño (1 mL, 4.82 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 horas bajo argón, luego se enfrió a temperatura ambiente y directamente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 25-50% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **32a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 8.08 – 8.18 (m, 3H), 7.73 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.51 (bs, 2H), 7.20 – 7.28 (m, 1H), 0.36 (s, 9H). LCMS (m/z) 424.0 [$\text{M}-\text{H}$], Tr = 4.84 min (Método LCMS 1).

Paso 2: Síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)acrilonitrilo (compuesto 32b)



[0326] A una solución de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (24.5 g, 100 mmol, Ark Pharm Inc., AK-34641) y dietilcianometilo fosfonato (18.6 g, 105 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (400 mL) lentamente se adicionó t-butoxido de potasio (12.3 g, 110 mmol) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción vigorosamente se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y, se filtraron a través de una capa de 3 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo sólido se trató en baño sónico con mezcla hexano/dietiléter (1/3) durante 3 minutos. El producto sólido se filtró y se lavó con hexano para producir el compuesto del título **32b**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 6H). LCMS (m/z) sin señal de MS, Tr 2.50 min (Método LCMS 2).

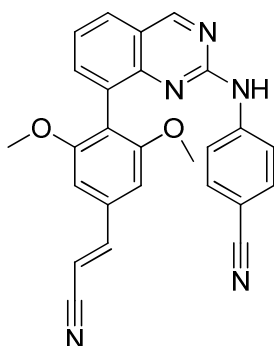
Paso 3: síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 32)



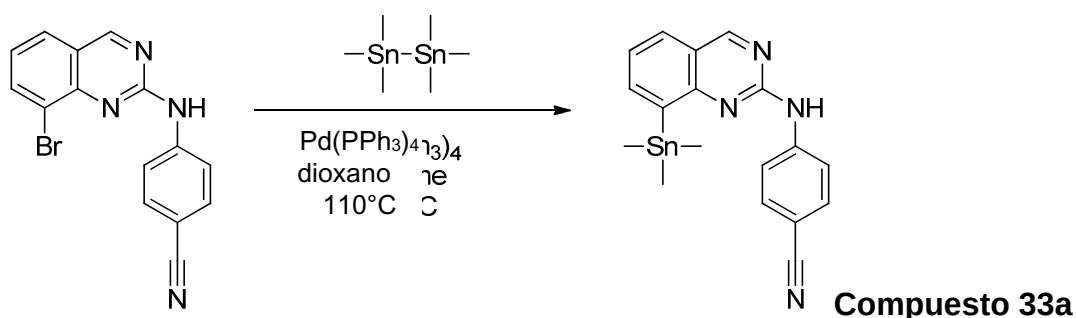
[0327] Una mezcla de compuesto 32a (20 mg, 0.047 mmol), compuesto 32b (20 mg, 0.075 mmol) y bis(tri-*tert*-butilofosfina)paladio(0) (20 mg, 0.039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se calentó bajo argón a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep, gradiente 0-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir la sal TFA del compuesto del título **32**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (bs, 1H), 9.72 – 9.53 (m, 2H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.77 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (bs, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.76 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H). LCMS (m/z) 449.0 [$M+H$], Tr = 3.48 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 33

**(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo -
Compuesto 33**

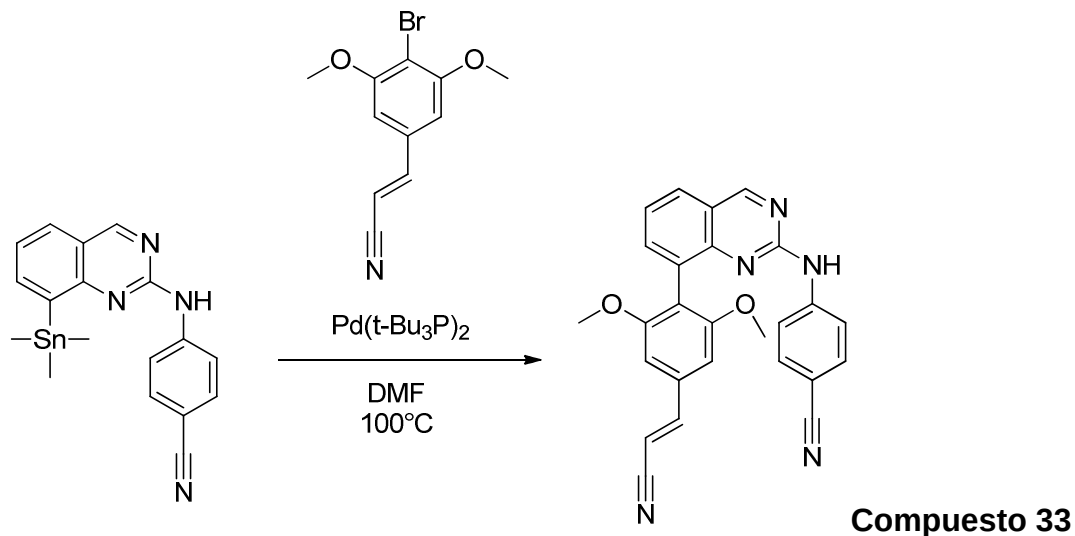


Paso 1: Síntesis de 4-((8-(trimetilostannil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 33a)



[0328] A una mezcla de 1a (1000 mg, 3.07 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (200 mg, 0.17 mmol) en dioxano seco (5 mL) se adicionó hexametildiestaño (1 mL, 4.82 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 4 horas bajo argón, luego se enfrió a temperatura ambiente y directamente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-30% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **33a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 – 8.24 (m, 2H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 0.05 (s, 9H). LCMS (m/z) 409.0 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 5.54 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de (*E*)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 33)

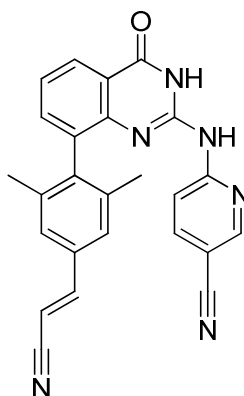


[0329] Una mezcla de compuesto 33a (20 mg, 0.048 mmol), compuesto 32b (20 mg, 0.075 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se calentó bajo argón a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-50% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa (columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep, gradiente 0-100%, acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para producir la sal TFA del compuesto del título **33**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.85 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 7.2,

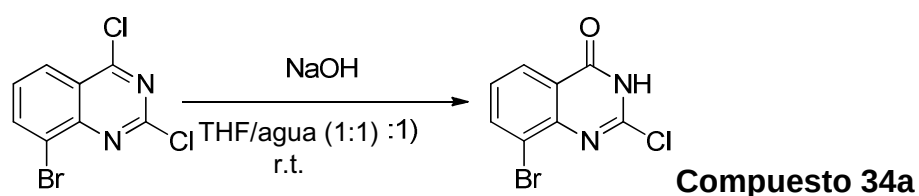
1.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.54 (m, 3H), 7.21 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 6H).
LCMS (m/z) 433.98 [M+H], Tr = 4.39 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 34

(*E*)-6-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 34

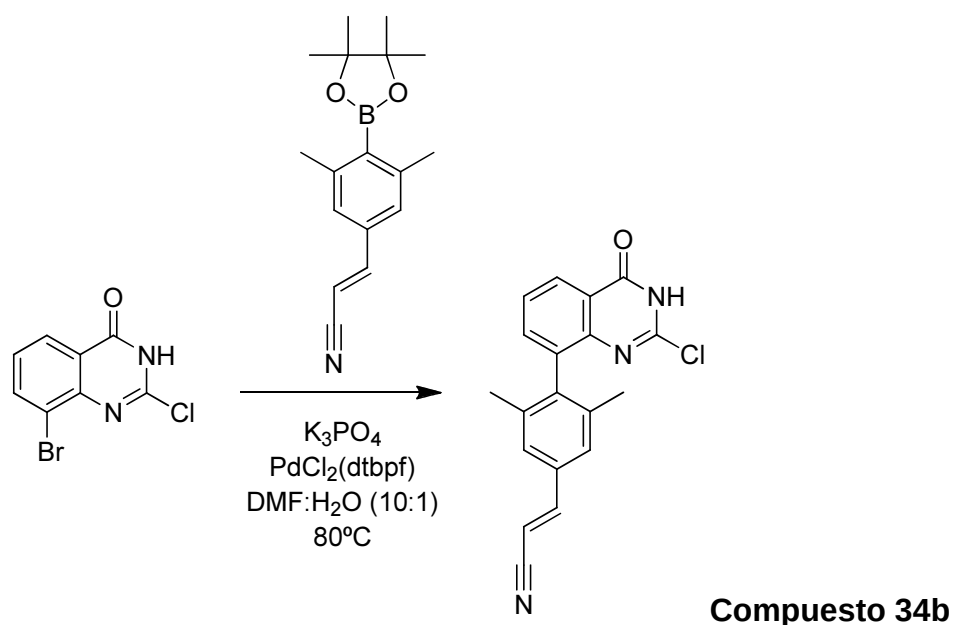


Paso 1: Síntesis de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 34a)



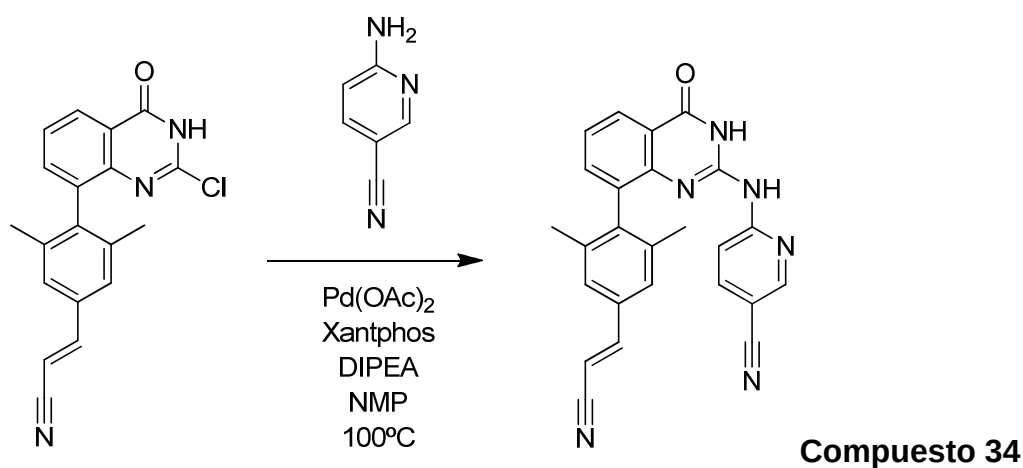
[0330] Hidróxido de sodio acuoso (30 mL, 0.2 M, 6 mmol) se adicionó a una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (556 mg, 2 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético glacial a pH = 5 y se concentró a presión reducida. Agua se adicionó y el producto sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 20 ml) para producir el compuesto del título **34a**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.51 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.51 (m, 1H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_8\text{H}_4\text{ON}_2\text{BrClNa}$ [M+Na] 280.9088, encontrado 280.9089. LCMS (m/z) 259.0 [M+H], Tr 3.58 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de (*E*)-3-(4-(2-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 34b)



[0331] Una mezcla de compuesto 34a (74 mg, 0.28 mmol), compuesto 1c (120 mg, 0.42 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (200 mg, 0.87 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (30 mg, 0.05 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 3.3 mL) bajo argón y esta mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **34b**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.30 (bs, 1H), 8.16 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.88 (s, 6H). LCMS (m/z) 336.1 [$M+H$], Tr = 4.24 (Método LCMS 1).

Paso 3: síntesis de (*E*)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 34)

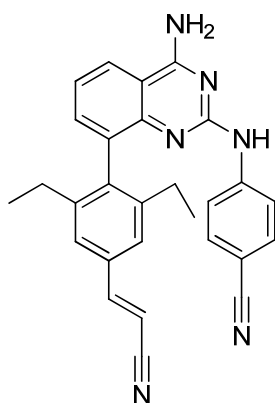


[0332] Una mezcla de compuesto 34b (80 mg, 0.24 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (200 mg, 1.68 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (ii) (20 mg, 0.09 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (100 mg, 0.17 mmol) se disolvió en *N*-metilo-2-pirrolidona (3 mL) bajo argón. *N,N*-Diisopropiletilamina (1 mL, 5.7 mmol) luego se adicionó via jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 100°C

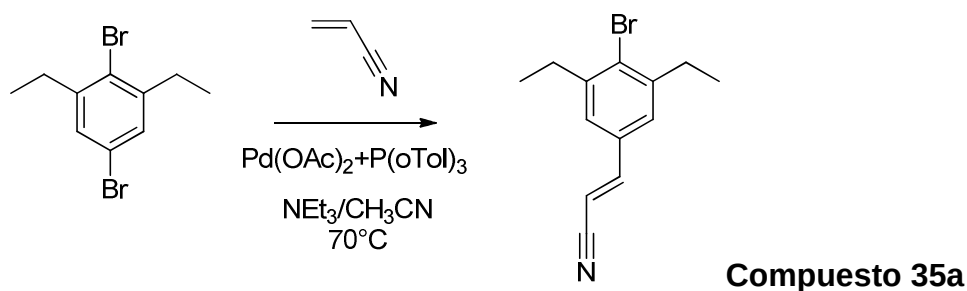
durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente desde 0-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante cromatografía flash en fase reversa ((columna preempacada 5.5 g C-18 RediSep, gradiente 0-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **34**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ $^{12.16}$ (bs, 1H), 10.26 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 5H), 6.51 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). LCMS (m/z) 418.9 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.11 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 35

(*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 35



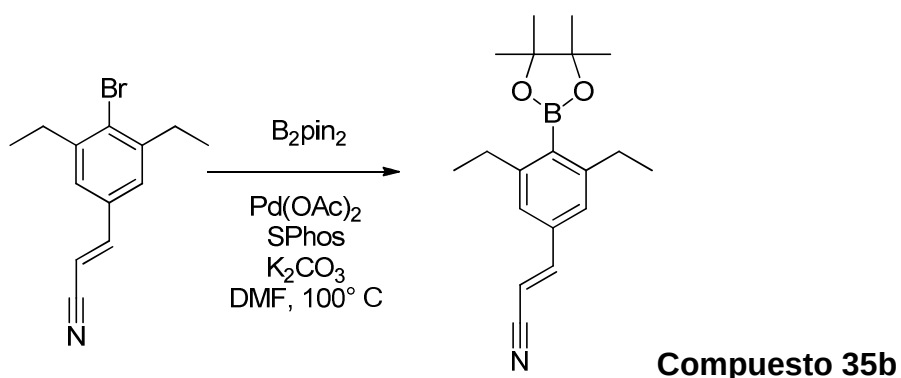
Paso 1: síntesis de (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dietilfenil)acrilonitrilo (compuesto 35a)



[0333] A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dietilbenceno (2920 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc. - 034265) en acetonitrilo anhidro (25 mL) se adicionó acetato de paladio (ii) (224 mg, 1 mmol), acrilonitrilo (1060 mg, 20 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (913 mg, 3 mmol) y trietilamina (4 mL, 30 mmol) luego la mezcla se purgó con argón y se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla del filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 mL). El filtrado se evaporó luego re-disolvió con acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con agua (50 mL). La capa de agua se extrajo otra vez con acetato de etilo (50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a presión reducida para dar un residuo

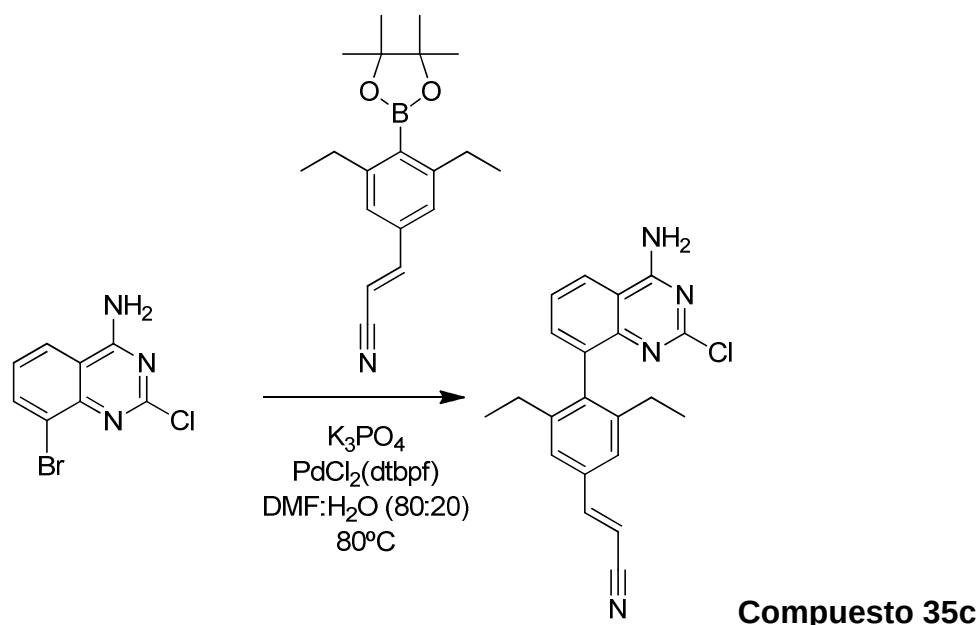
crudo. Esto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-20% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **35a**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.86 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). LCMS (m/z) sin señal de MS, Tr = 3.07 min (Método LCMS 2).

Paso 2: síntesis de (*E*)-3-(3,5-dietilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilo (compuesto 35b)



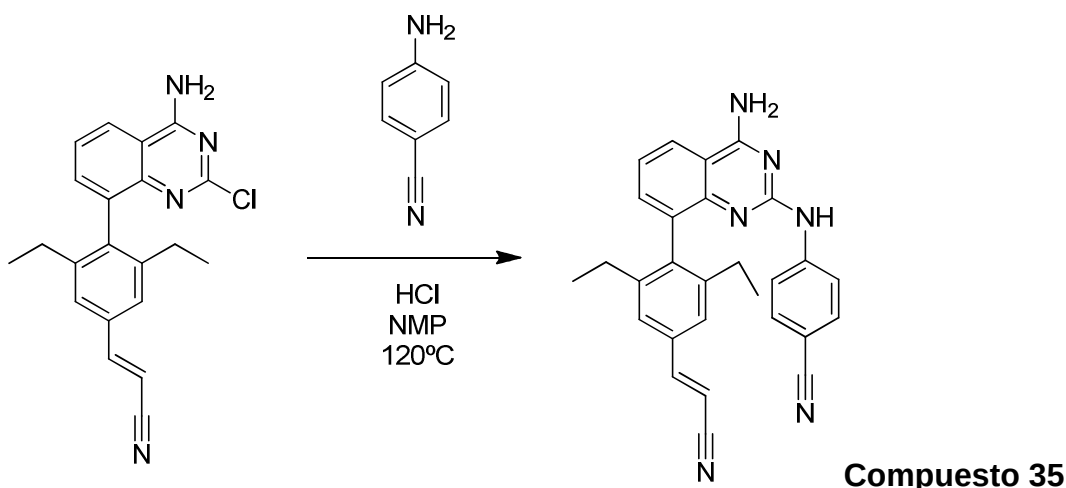
[0334] Una mezcla de compuesto 35a (300 mg, 1.14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (432 mg, 1.70 mmol), carbonato de potasio (471 mg, 3.4 mmol), acetato de paladio (ii) (13 mg, 0.06 mmol) y diciclohexilo(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina (SPhos, 58 mg, 0.14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 mL) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla del filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 mL). El filtrado se evaporó luego re-disolvió con acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con agua (50 mL). La capa de agua se extrajo otra vez con acetato de etilo (50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-15% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir compuesto **35b**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.85 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.67 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.38 (s, ^{12}H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H). LCMS (m/z) sin señal de MS, Tr = 3.07 min (Método LCMS 2).

Paso 3: Síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dietilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 35c)



[0335] Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (90 mg, 0.35 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702), compuesto 35b (130 mg, 0.42 mmol), fosfato de potasio tribásico (96 mg, 0.45 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilofosfino)ferroceno paladio (23 mg, 0.04 mmol) se disolvió en mezcla *N,N*-dimetilformamida: agua (80:20, 5 mL) bajo argón. La reacción se calentó a 80°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se adicionó 1 equivalente en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con hexano en un baño sónico. El producto sólido se filtró y se lavó dos veces con hexano para producir el compuesto del título **35c**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (bs, 2H), 8.29 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 6.52 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.22 – 2.01 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 6H). LCMS (m/z) 363.3 [$M+H$], Tr = 2.68 min (Método LCMS 2).

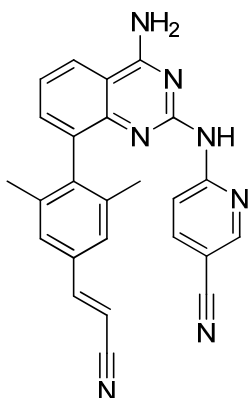
Paso 4: síntesis de (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 35)



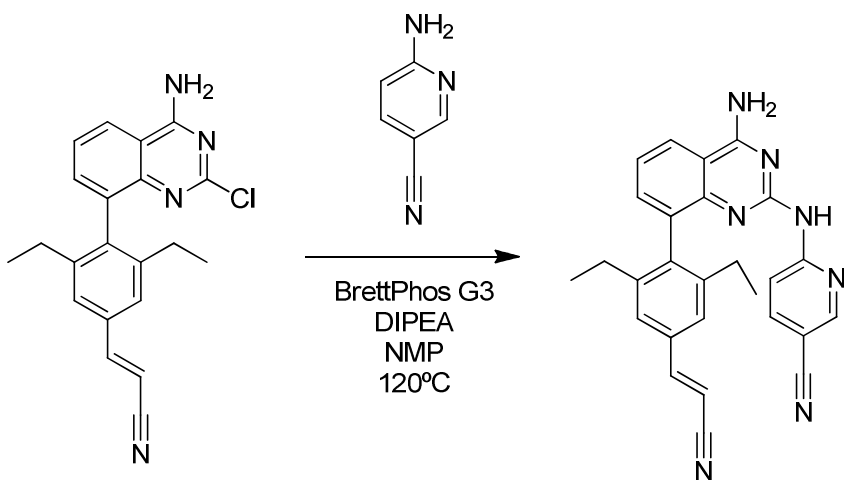
[0336] Una mezcla de compuesto 35c (40 mg, 0.11 mmol), 4-cianoanilina (18 mg, 0.154 mmol, Sigma-Aldrich) y solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 3 L, 0.011 mmol) en N-metilo-2-pirrolidona seca (1 mL) se calentó bajo argón a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante Cromatografía HPLC en fase reversa (gradiente 0-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **35**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.57 – 9.84 (m, 1H), 9.82 – 8.84 (m, 2H), 8.27 (bs, 1H), 7.86 – 7.22 (m, 7H), 6.62 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.40 – 1.98 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS (m/z) 445.4 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 2.59 min (Método LCMS 2).

EJEMPLO 36

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 36



Síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 36)



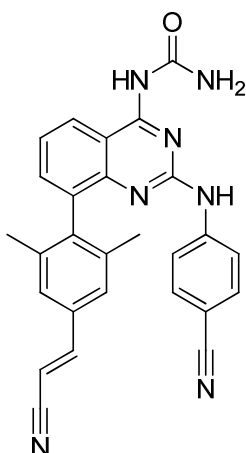
Compuesto 36

[0337] Compuesto 35c (40 mg, 0.11 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (53 mg, 0.44 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (28 mg, 0.22 mmol) y [(2-di-ciclohexilofosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'- triisopropilo-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1' - bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (9 mg, 0.011 mmol) se combinaron bajo argón en

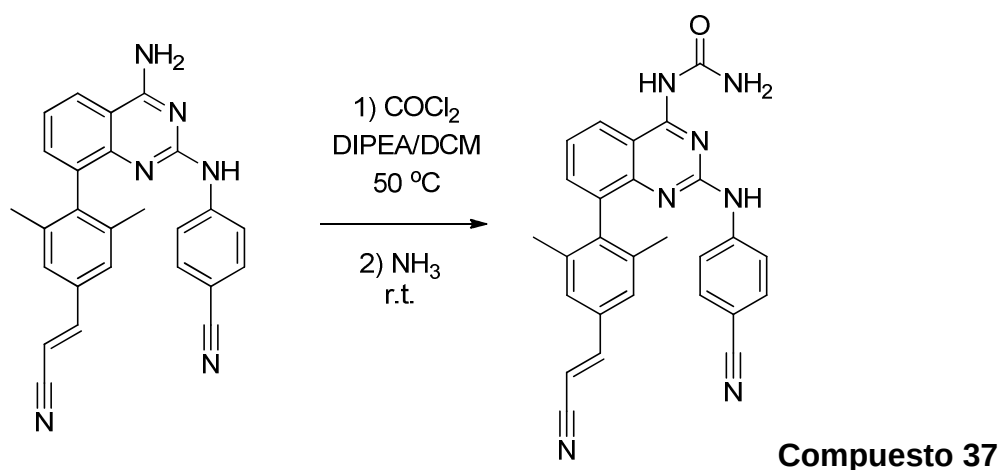
N-metilo-2-pirrolidona (1 mL). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante Cromatografía HPLC en fase reversa (gradiente 0-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **36**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.54 (bs, 1H), ^{12} .09 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 8.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.37 – 8.15 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.80 – 7.66 (m, 3H), 7.56 – 7.27 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.40 – 2.01 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). LCMS (m/z) 446.4 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 1.98 min (Método LCMS 2).

EJEMPLO 37

(*E*)-1-(2-((4-Cianofenil)amino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-4-il)urea- Compuesto 37



Síntesis de (*E*)-1-(2-((4-cianofenil)amino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-4-il)urea (compuesto 37)

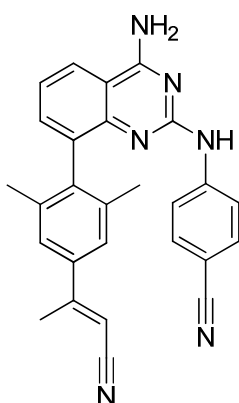


[0338] Compuesto 2 (42 mg, 0.10 mmol) se suspendió en diclorometano seco (2 mL), y *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.57 mmol) se adicionó a la suspensión seguida de adición gota a gota de fosgeno (0.5 mL, solución 20% en tolueno). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Otra porción de *N,N*-diisopropiletilamina (0.1

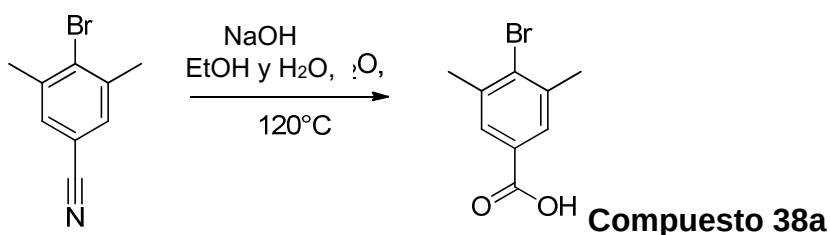
mL, 0.57 mmol) y fosgeno (0.2 mL, solución 20% en tolueno) se adicionó a la mezcla de reacción y esta mezcla se agitó a 50 °C durante otra hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y amoníaco acuoso saturado (1 mL) se adicionó. Los volátiles se removieron a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante HPLC utilizando gradiente desde 50-100% acetonitrilo en agua (HPLC columna preparativa Phenomenex Gemini 10u, C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min) para producir el compuesto del título **37**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (bs, 1H), 8.26 – 8.07 (m, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.62 – 7.45 (m, 3H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 6.43 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.81 (s, 6H). LCMS (m/z) 460.3 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3.98 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 38

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 38

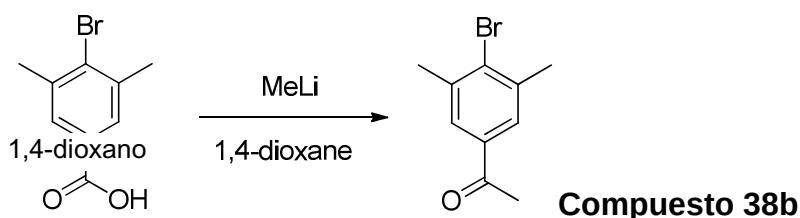


Paso 1: Síntesis de ácido 4 -bromo-3,5-dimetilbenzoico (Compuesto 38a)



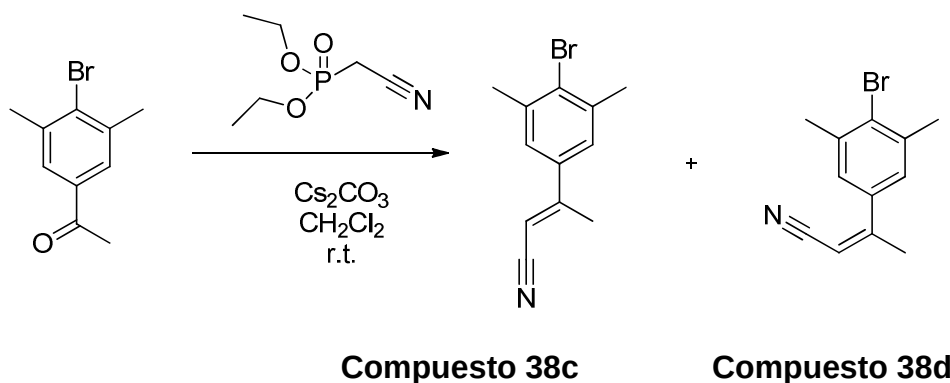
[0339] 4-Bromo-3,5-dimetilobenzonitrilo (630 mg, 3 mmol, Ark Pharm Inc, AK-44760) se disolvió en etanol (1 mL), y solución de hidróxido de sodio 8M (5 mL) se adicionó y esta mezcla de reacción se agitó en un recipiente sellado at 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con dietiléter (2x 50 mL), se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico concentrado(a pH=3) y se extrajo con dietiléter (2x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **38a**. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (s, 2H), 2.41 (s, 6H).

Paso 2: síntesis de 1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)etanona (compuesto 38b)



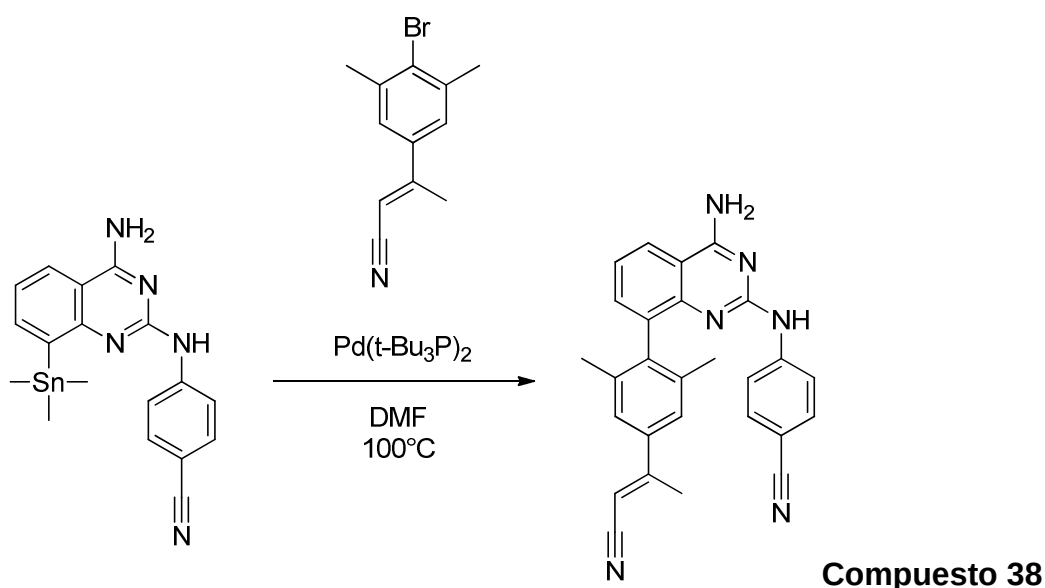
[0340] Compuesto 38a (100 mg, 0.44 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano seco (5 mL) y metililitio (0.8 mL, solución 1.6 M en dietiléter) se adicionó gota a gota bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante adición de metanol (10 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Soluciones de orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **38b**. LCMS (m/z) 227.0 [M+H], Tr = 4.65 min (Método LCMS 1).

Paso 3: síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)but-2-enenitrilo y (Z)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)but-2-enenitrilo (compuesto 38c y compuesto 38d)



[0341] Compuesto 38b (95 mg, 0.42 mmol) y dietilo (cianometil)fosfonato (70 μL , 0.40 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (5 mL). Carbonato de cesio (1 g, 3.07 mmol) se adicionó y la solución lentamente se concentró a presión reducida a 30 $^{\circ}\text{C}$. El sólido resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. Diclorometano se adicionó al residuo y los sólidos se filtraron. El solvente se removió a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando gradiente desde 0-10% acetato de etilo en *iso*-hexanos para producir el compuesto del título **38c** LCMS (m/z) 250.0 [M+H], Tr = 5.01 min (Método LCMS 1); y el compuesto del título **38d** LCMS (m/z) 250.0 [M+H], Tr = 4.48 min (Método LCMS 1).

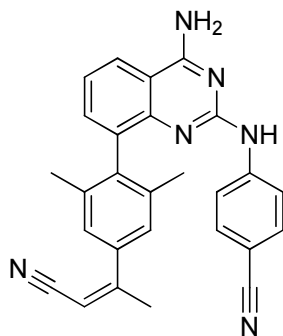
Paso 4: síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 38)



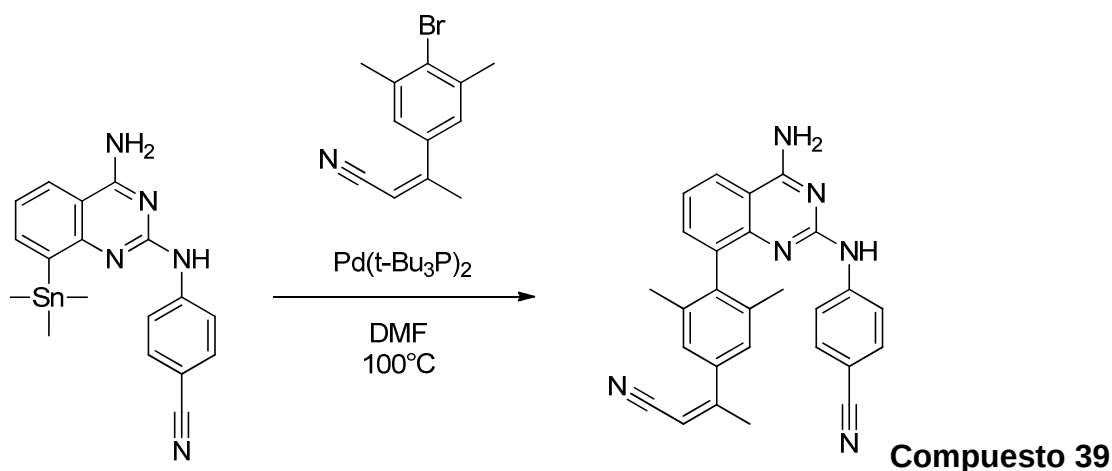
[0342] Una mezcla de compuesto 32a (20 mg, 0.047 mmol), compuesto 38c (20 mg, 0.080 mmol) y bis(tri-*tert*-butilofosfina)paladio(0) (20 mg, 0.039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se calentó bajo argón a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego re-purificó en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micras C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min, gradiente desde 10-100% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **38**. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (bs, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.60 – 7.29 (m, 7H), 6.17 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.51 (m, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (m/z) 430.9 [$M+H$], Tr = 3.83 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 39

(Z)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 39



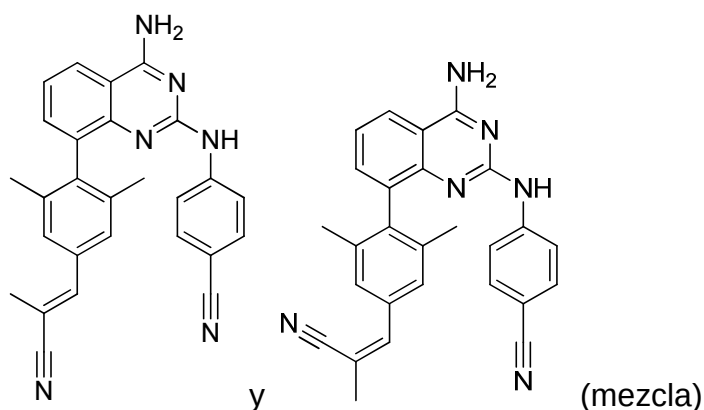
Síntesis de (Z)-4-((4-amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 39)



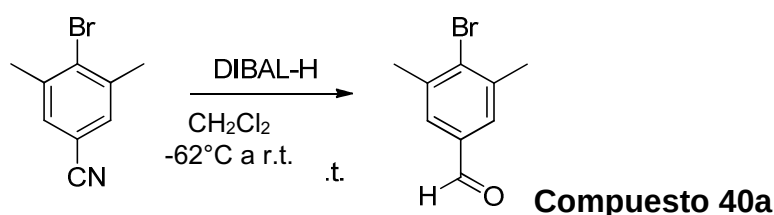
[0343] Una mezcla de compuesto 32a (20 mg, 0.047 mmol), compuesto 38d (18 mg, 0.072 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se calentó bajo argón a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego re-purificó en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micras C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min, gradiente desde 10-100% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **38**. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.22 (bs, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 4H), 7.62 – 7.29 (m, 5H), 5.89 – 5.79 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.97 (s, 6H). LCMS (m/z) 430.9 [$\text{M}+\text{H}$], $\text{Tr} = 3.76$ min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 40

4-((4-Amino-8-(4-(2-cianoprop-1-en-1-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 40 (mezcla *E/Z* = 1/1)

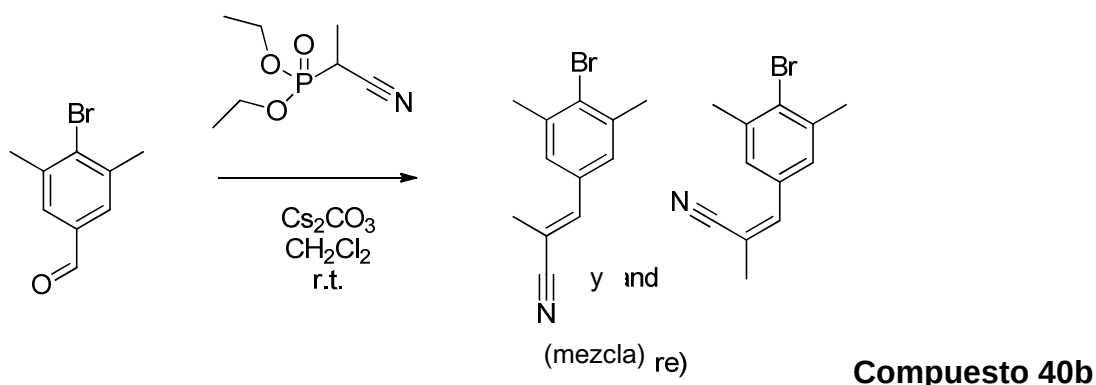


Paso 1: Síntesis de 4-bromo-3,5-dimetilobenzaldehído (Compuesto 40a)



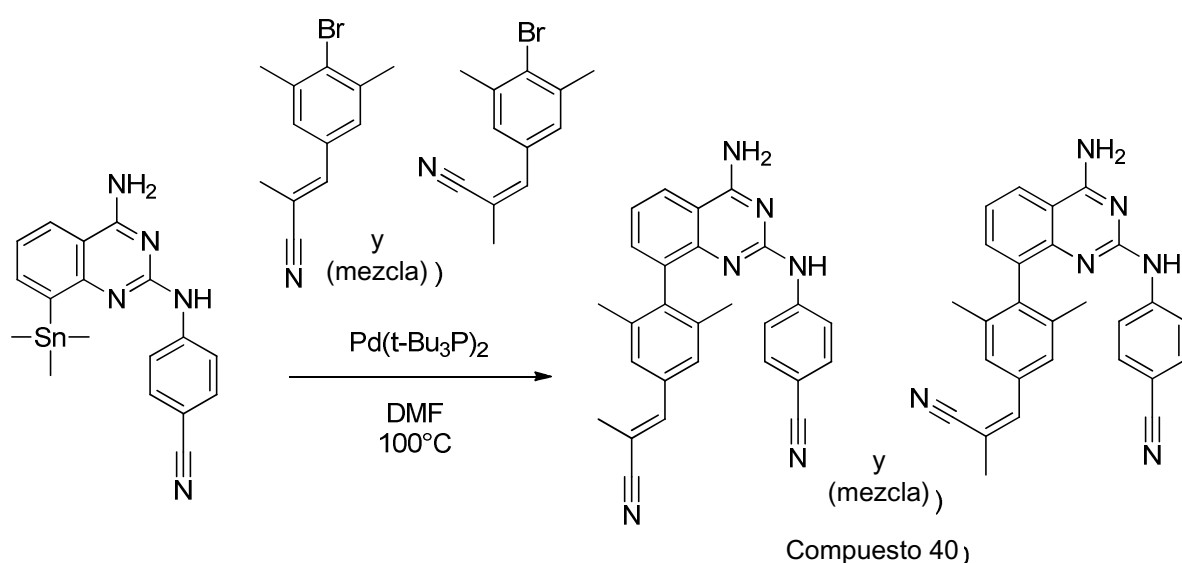
[0344] Una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo (2 g, 9.57 mmol, Ark Pharm Inc, AK-44760) en diclorometano (25 mL) se enfrió a -62 °C. Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1M en diclorometano, 11 mL) se adicionó gota a gota y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eso, 5% solución acuosa de ácido clorhídrico (10 mL) se adicionó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre cloruro de calcio. El solvente se removió a presión reducida y el producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-10% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **40a**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 2.50 (s, 6H). HRMS: (TOF Cl^+) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ $2^{12}.9915$, encontrado $2^{12}.9913$. LCMS (m/z) 213.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.59 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2-metiloacrilonitrilo (compuesto 40b) mezcla E/Z = 1/1



[0345] Compuesto 40a (100 mg, 0.47 mmol) y dietilo (1-cianoetil)fosfonato (70 μL , 0.40 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (5 mL). Carbonato de cesio (1 g, 3.07 mmol) se adicionó y la solución lentamente se concentró a presión reducida a 30 °C. El sólido resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. Diclorometano se adicionó al residuo y los sólidos se filtraron. El solvente se removió a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando gradiente desde 0-10% acetato de etilo en *iso*-hexanos para producir el compuesto del título **40b** como una mezcla 1:1 de *Isómeros E/Z*. LCMS (m/z) 250.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 5.07 y 5.10 min (Método LCMS 1).

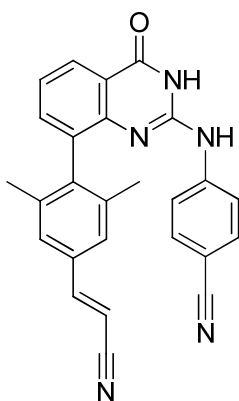
Paso 4: síntesis de 4-((4-amino-8-(4-(2-cianoprop-1-en-1-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 40) mezcla E/Z = 1/1



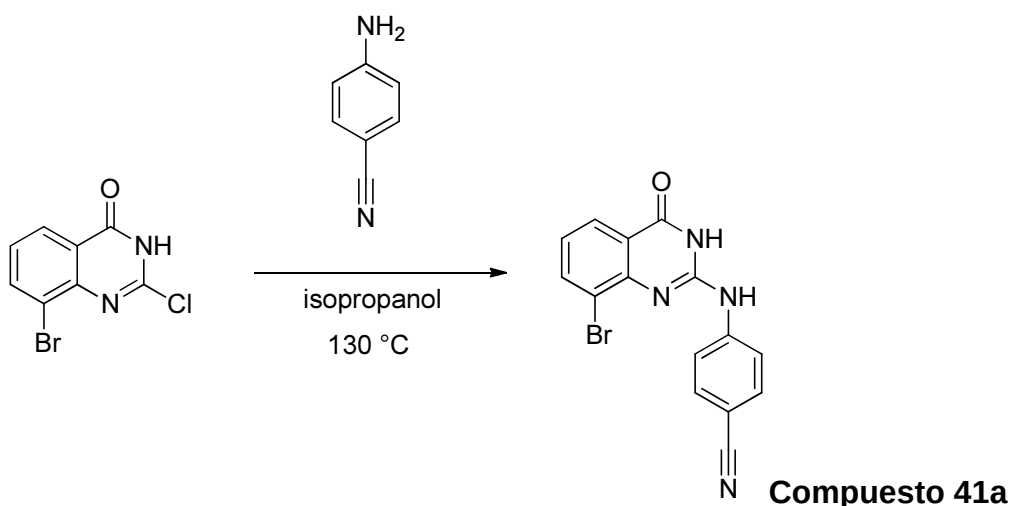
[0346] Una mezcla de compuesto 32a (20 mg, 0.047 mmol), compuesto 40b (20 mg, 0.080 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se calentó bajo argón a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-100% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego re-purificó en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micras C18, 250 x 21.2 mm, 10 mL/min, gradiente desde 10-100% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título **40** como una mezcla 1:1 de *Isómeros E/Z*. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.64 – 7.23 (m, 7H), 2.23 – 2.19 (m, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (m/z) 430.8 [M+H], Tr = 3.86 min (Método LCMS 1).

EJEMPLO 41

(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 41

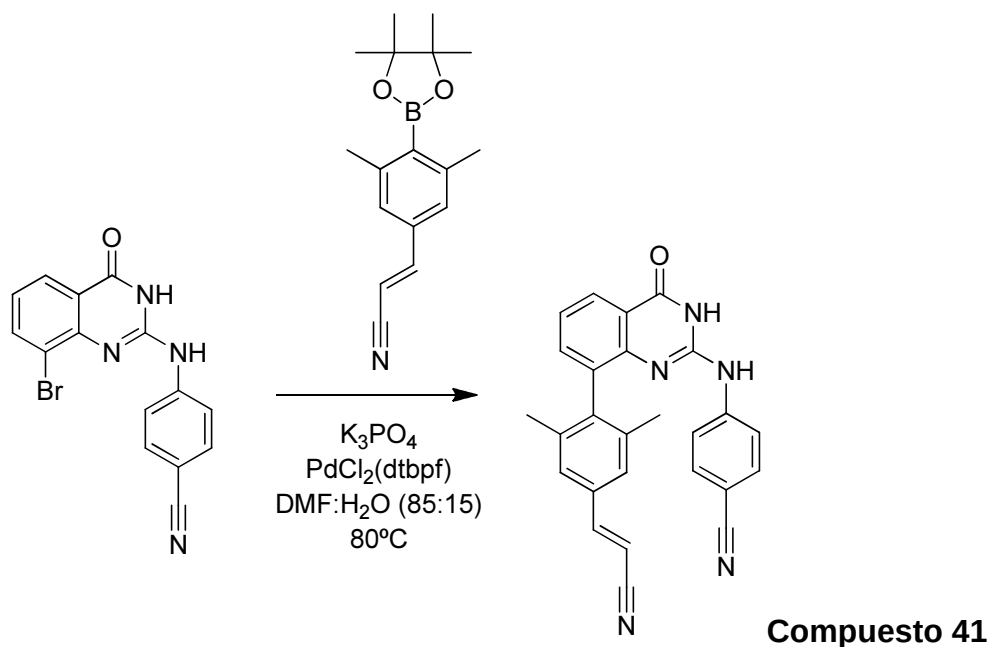


Paso 1: Síntesis de 4-((8-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 41a)



[0347] Una mezcla de compuesto 34a (260 mg, 1 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (130 mg, 1.1 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 mL) se calentó en microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y dietiléter (10 mL) se adicionó. El producto sólido se filtró y se lavó con dietiléter (3x 20 mL) para producir el compuesto del título **41a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.13 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ON}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 341.0033, encontrado 341.0033. LCMS (m/z) 341.1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4.52 min (Método LCMS 1).

Paso 2: síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 41)



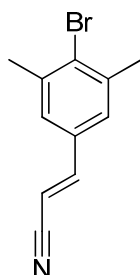
[0348] Una mezcla de compuesto 41a (68 mg, 0.2 mmol), compuesto 1c (85 mg, 0.3 mmol), fosfato de potasio tribásico (92 mg, 0.4 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno paladio (26 mg, 0.04 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida: agua mezcla (85:15, 40 mL) bajo argón. La reacción se calentó a

80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50-80% acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se repurificó mediante Cromatografía HPLC en fase reversa (gradiente 5-100% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético) para producir la sal TFA de compuesto **41**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 6H), 6.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (m/z) 418.3 [M+H], Tr = 2.72 min (Método LCMS 2).

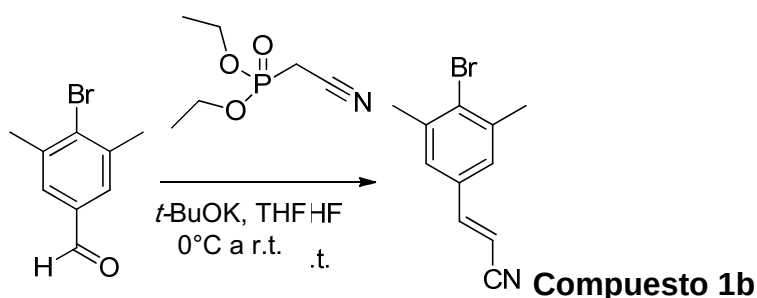
EJEMPLO 42

Síntesis alternativa de (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo - Compuesto

1b



Síntesis alternativa de (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 1b)

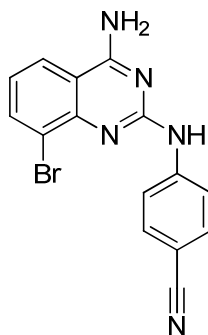


[0349] A una solución de dietilo cianometilfosfonato (266 mg, 1.5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se adicionó t-butoxido de potasio (168 mg, 1.5 mmol) a 0°C con agitación durante 30 minutos. Después de eso, compuesto 40a (2¹² mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se detuvo con agua. Acetato de etilo se adicionó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre cloruro de calcio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gradiente desde 0-20% acetato de etilo en *iso*-hexanos)

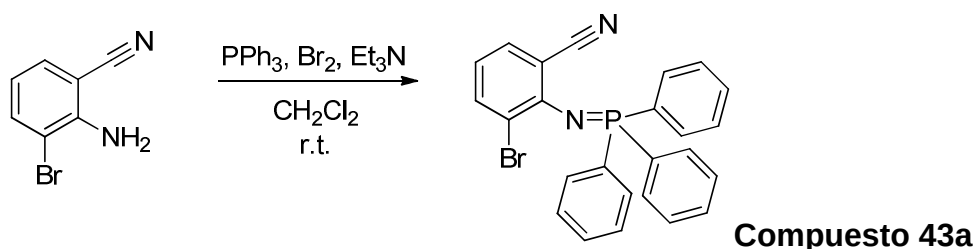
para producir el compuesto del título **1b**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H). LCMS (m/z) sin señal de MS, Tr = 2.78 min (Método LCMS 2).

EJEMPLO 43

Síntesis alternativa de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 8a

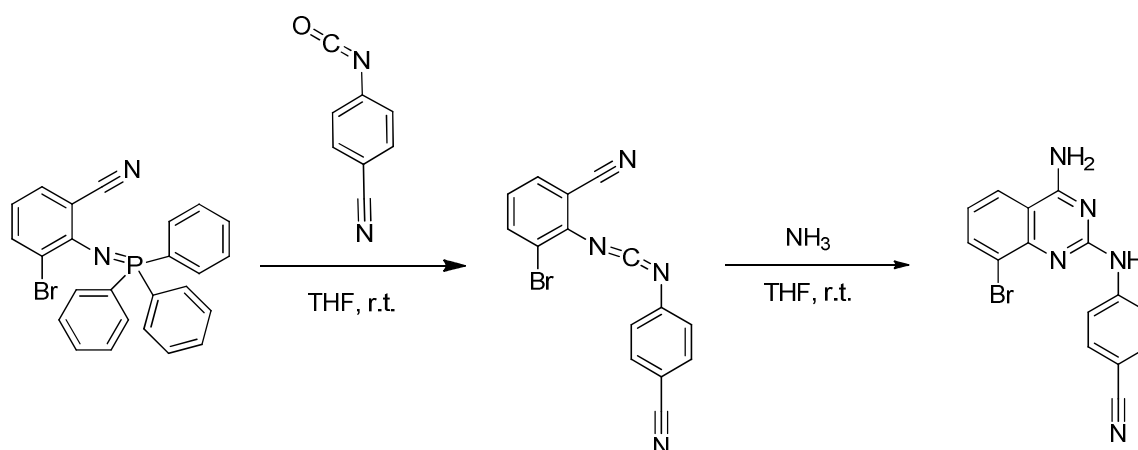


Paso 1: síntesis de 3-bromo-2-((trifenilfosforaniloideno)amino)benzonitrilo (compuesto 43a)



[0350] A solución de trifenilfosfina (10.65 g, 40.6 mmol) en diclorometano (200 mL) se trató lentamente con bromo (6.49 g, 40.6 mmol) a 0 °C durante 5 minutos. Luego trietilamina (8.22 g, 81.2 mmol) se adicionó seguida de adición de 2-amino-3-bromobenzonitrilo (4.00 g, 20.3 mmol, Abblis, AB1000095). Luego, el baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-30% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título **43a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 – 7.70 (m, 6H), 7.66 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 3H), 7.57 – 7.47 (m, 6H), 7.40 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H). LCMS (m/z) 457.1 [M+H], Tr = 2.99 min (Método LCMS 2).

Paso 2: síntesis alternativa 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 8a)



Compuesto 8a

[0351] A una solución de compuesto 43a (500 mg, 1.09 mmol) en 2-metilotetrahidrofurano (10 mL) se adicionó 4-isocyanatobenzonitrilo (173 mg, 1.20 mmol, Sigma-Aldrich) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. amoníaco 2M en isopropanol (3.3 mL, 6.6 mmol) se adicionó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 0-40% acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto del título 8a. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 340.0 [*M*+*H*], Tr = 4.06 min (Método LCMS 1).

Ejemplos Biológicos

Ejemplo A

Cribado de alto rendimiento de anti-VIH-1 RT (Transcriptasa inversa)

[0352] Los compuestos se seleccionaron en un ensayo de efecto citopático miniaturizado de alto rendimiento para la actividad contra el VIH-1 HBX2 (tipo silvestre) y las mutantes de transcriptasa inversa de VIH-1, K103N y Y181C. En las Tablas 1 y 2 a continuación, "w.t." se refiere a resultados de los compuestos probados corridos con el tipo silvestre 1 y "ensayo w.t. 2 "se refiere a resultados de los compuestos ensayados corridos con el tipo silvestre en el mismo día de la prueba de los compuestos con los mutantes. Por consiguiente "ensayo w.t. 2 "se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que el ensayo de los compuestos con los mutantes y proporciona una comparación directa con los resultados de la prueba con los mutantes.

[0353] Se generaron diluciones seriales de diez puntos de compuestos con tamaño de paso de medio-log en DMSO. AZT (5μM) se utilizó como control positivo y DMSO como control negativo. El dispensador acústico Echo se utilizó para suministrar 200nL de compuesto diluido en serie en placas de ensayo de cultivo de

tejidos de 384 pozos estériles. Dos millones de células MT-4 fueron incubadas con cada uno de los 3 virus a una MOI de 0,0005 en tubos de infección separados de 1mL durante 1 hora a 37°C. Las células se diluyeron en medio de cultivo celular (RPMI + 10% de FBS) a 50.000 células / mL. Las células infectadas se añadieron a placas de 384 pozos de ensayo que contienen compuestos diluidos en serie. Las placas de ensayo se incubaron durante 5 días en un incubador humidificado a 37°C y 5% de CO2. Para medir el efecto citopático del VIH, se añadieron 40µL de Cell TiterGlo a cada pozo y la señal de luminiscencia resultante se lee con el lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos se normalizaron a los controles positivos y negativos en cada placa y se expresaron como% de protección CPE. Los valores de CE50 se definen como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y se calcularon por regresión no lineal utilizando el software Pipeline piloto aplicando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se describen en la Tabla 1.

Tabla 1	MT4 EC ₅₀ (nM) contra		FC contra mutante			
	MT4 EC ₅₀ (nM) contra					
ID de Compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
1	3.0	6.2	8.8	17.8	1.4	2.9
2	3.7	3.6	4.0	10.9	1.1	3.0
3	NA	12.9	12.0	50.2	0.9	3.9
4	9.2	9.8	19.1	47.0	2.0	4.8
5	1.3	1.5	2.5	12.0	1.7	8.2
6	99.3	82.6	81.1	469.5	1.0	5.7
7	122.2	116.8	130.5	>500	1.1	>4.3
8	2.7	2.8	3.7	21.7	1.3	7.8
9	3.4	3.2	3.5	10.8	1.1	3.4
10	2.8	3.0	2.9	29.3	1.0	9.8
11	4.7	4.2	5.2	126.4	1.2	29.8
12	1.8	1.8	1.7	12.5	0.9	6.9

Tabla 1	MT4		MT4 EC ₅₀ (nM) contra		FC contra mutante	
	EC ₅₀ (nM) contra					
ID de Compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
13	3.2	4.3	5.9	27.4	1.4	6.4
14	8.1	12.7	15.1	121.9	1.2	9.6
15	22.6	33.2	72.2	179.5	2.2	5.4
16	6.3	7.5	12.5	42.6	1.7	5.7
17	229.1	189.9	150.8	>500	0.8	>2.6
18	21.9	13.1	12.1	112.3	0.9	8.6
19	27.5	29.0	30.3	79.7	1.0	2.7
20	7.0	6.6	7.1	69.9	1.1	10.5
21	10.1	10.6	10.8	187.0	1.0	17.6
22	69.3	87.5	101.4	>500	1.2	>5.7
23	8.7	NA	NA	NA	NA	NA
24	27.8	27.8	32.5	478.5	1.2	17.2
25	39.1	28.3	44.1	159.8	1.6	5.6
26	2.7	2.0	2.4	27.2	1.2	13.5
27	6.3	3.8	5.3	399.7	1.4	105.9
28	11.4	9.1	14.3	57.2	1.6	6.3
29	22.1	18.6	33.4	>500	1.8	>26.9
30	15.9	13.0	17.0	55.6	1.3	4.3
31	10.5	8.6	17.6	432.5	2.1	50.5
32	1.9	1.3	1.5	10.5	1.2	8.3
33	2.1	1.5	3.2	12.3	2.1	7.9
34	2.4	3.0	3.2	11.3	1.0	3.7

Tabla 1	MT4 EC ₅₀ (nM) contra	MT4 EC ₅₀ (nM) contra			FC contra mutante	
ID de Compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
35	12.8	16.8	16.9	38.6	1.0	2.3
36	7.7	10.5	10.1	87.3	1.0	8.3
37	4.7	6.8	7.8	22.1	1.2	3.3
38	6.0	7.9	7.0	18.6	0.9	2.4
39	5.9	8.9	12.1	27.2	1.4	3.0
40 (mezcla de isómeros)	6.8	9.9	16.3	36.1	1.7	3.7
41	6.3	9.5	15.7	32.8	1.6	3.4

* w.t. ensayo 2 se corrió en los mismos días que en los ensayos con mutantes K103N y Y181C.

[0354] El cribado de alto rendimiento también se corrió para nevirapina (“NPV”), rilpivirina(“RPV”), y efavirenz (“EFV”). Nevirapina se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; # catálogoN391275). Rilpivirina se obtuvo de Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, United Kingdom; # catálogoKE-0036). Efavirenz se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; # catálogoE425000). Los resultados se muestran más adelante en Tabla 2.

Tabla 2	MT4 EC ₅₀ (nM) contra	MT4 EC ₅₀ (nM) contra			FC contra mutante	
Compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
Nevirapina (“NVP”)	65.0	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 2	MT4 EC ₅₀ (nM) contra	MT4 EC ₅₀ (nM) contra				FC contra mutante
Compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
Rilpivirina ("RPV")	0.9	1.3	1.5	3.8	1.2	3.1
Efavirenz ("EFV")	1.3	1.6	46.4	3.8	28.9	2.3

* w.t. ensayo 2 se corrió en los mismos días que en los ensayos con mutantes K103N y Y181C.

ND: no determinado

[0355] Se entiende que EC50 se puede evaluar mediante técnicas conocidas en el arte. En una realización, los compuestos presentan una EC50 de menos de aproximadamente 3000 nM en el de tipo silvestre o cualquiera de los mutantes de VIH RT, tal como se mide por el método descrito en la sección de ensayo "cribado de alto rendimiento de mutantes anti-VIH K103N y Y181C" discutida anteriormente. En una realización, los compuestos presentan una EC50 de menos de aproximadamente 1000 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM, o 1 nM en la de tipo silvestre o cualquiera de los mutantes de VIH RT (por ejemplo, K103N, Y181C).

Ejemplo B

Perfil de resistencia contra mutantes de VIH-1 RT (transcriptasa inversa)

[0356] Se probó la actividad antiviral de los compuestos contra un panel de virus resistentes NNRTI. Se empleó un panel de 8 virus mutantes clonales dirigidos en representación de las principales vías de desarrollo de resistencia en contra de rilpivirina ("RPV"), efavirenz ("EFV") y nevirapina ("NVP"), que contiene mutaciones individuales y dobles en la transcriptasa inversa de VIH-1. Otros detalles y antecedentes se pueden encontrar en Janssen et al, J. Med. Chem, 2005, 48, 1901 a 1909; Das et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, vol., 105, n. 5, 1466 hasta 1471; . y Kuroda et al, Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038 / NCHEM.1559. La retención de potencia antiviral completa contra la mutación K103N en relación con el virus de tipo silvestre se consideró especialmente deseable ya que esta mutación está presente en un subconjunto menor de pacientes sin tratamiento previo (1,4%). las cepas

recombinantes de VIH-1 que codifican las mutaciones de la transcriptasa inversa K103N, Y181C, Y188L, G190A, K103N / Y181C, L100I / Y181C, E138K o E138K / M184V se construyeron mediante mutagénesis dirigida. Los virus de tipo silvestre y mutantes se prepararon mediante la transfección de clones de ADNc infecciosos a base de HXB2 proviral en células MT-2 y recolectando los sobrenadantes celulares. Células MT-2 fueron infectadas con el tipo silvestre y cepas mutantes de VIH-1 a una multiplicidad de infección (MOI, por sus siglas en inglés) de 0,005 por mezclado suave durante 3 horas a 37°C y después se añadió a una densidad de 16667 células por pozo en 50 µL de medios de cultivo celular RPMI completo (que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS, por sus siglas en inglés) y 10% penicilina-estreptomicina) a placas de 96 pozos que contenían 50 µL de una dilución en serie 3 veces de compuestos de ensayo en medio RPMI. Después de 5 días de incubación a 37°C en un incubador humidificado en presencia de 5% de CO2, 100 µL de reactivo Cell Titer-Glo™ (Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) se añadió a cada pozo y las unidades relativas de luz (RLU, por sus siglas en inglés) se midieron en un lector de placas Envision. El efecto citopático inducido por el virus se determinó como un porcentaje de las mediciones de RLU a partir de muestras con la replicación del virus totalmente suprimida después de restar la señal de controles no tratados (DMSO). El valor de CE50 se definió como la concentración de compuesto que induce una disminución del 50% en la replicación del virus. Análisis de los datos para la actividad antiviral observada en las células MT-2 se realizó utilizando el software XL-Fit™ (IDBS, Guildford, Surrey, Reino Unido) para calcular EC50 a partir de una curva dosis-respuesta de 8 puntos usando la siguiente ecuación:

$$y = M - \frac{(M - H) \times EC_{50}^n}{(EC_{50}^n + x^n)}$$

donde y = inhibición de virus, x= concentración de fármacos, M = inhibición máxima, H = inhibición mínima y n = coeficiente de Hill. Los valores de EC50 (media ± desviación estándar) se calcularon a partir de al menos tres experimentos independientes realizados por triplicado. El nivel de resistencia se calculó como una proporción de la media EC50 para cada virus mutante / WT. Los resultados se describen en la Figura 1 y en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Tabla 3	Panel de resistencia Biología-cambio en el incremento de bajo rendimiento (FC, por sus siglas en inglés)						
Compuest o	K103N	Y181C	L100I/ Y181C	K103N/ Y181C	Y188L	G190A	E138K/ M184V

1	1.3	5.7	6.9	14.8	15.2	0.6	ND
2	0.9	4.0	1.6	4.1	10.0	1.6	5.0
3	1.0	3.4	1.0	3.4	13.7	ND	ND
4	1.4	4.9	5.4	¹² .8	16.9	ND	ND
5	1.6	15.4	18.9	208.0	174.0	ND	ND
9	1.0	5.7	4.0	14.7	11.4	ND	ND
10	0.9	11.9	3.8	19.9	53.6	ND	ND
11	2.1	154.0	85.0	157.0	161.0	ND	ND
34	1.4	3.4	1.7	¹² .4	18.7	ND	4.2

ND: no determinado

[0357] El perfil de resistencia contra mutantes VIH-1 RT también se corrió para nevirapina (“NPV”), rilpivirina (“RPV”), y efavirenz (“EFV”). Nevirapina se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; # catálogoN391275). Rilpivirina se obtuvo de Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, United Kingdom; # catálogoKE-0036). Efavirenz se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; # catálogoE425000). Los resultados se muestran más adelante en Tabla 4.

Tabla 4	Panel de resistencia Biología-cambio en el incremento de bajo rendimiento (FC)						
Compuesto	K103N	Y181C	L100I/ Y181C	K103N/ Y181C	Y188L	G190A	E138K/ M184V
Nevirapina (“NPV”)	87.0	>229	>229	ND	>229	183.0	ND
Rilpivirina (“RPV”)	1.0	4.6	18.1	7.7	22.8	0.8	3.0
Efavirenz (“EFV”)	48.1	3.6	>200	83.5	132.5	14.8	ND

ND: no determinado

Ejemplo C

Ensayo hERG

Células:

[0358] Se utilizó para el estudio la línea celular CHO de AVIVA, que expresa de forma estable canales hERG. Las células se cultivaron en DMEM/F12 que contiene 10% FBS, 1% penicilina/estreptomicina y 500 µg/ml G418. Antes de la prueba, las células se recolectaron utilizando Accumax (Innovative Cell Technologies).

Soluciones:

[0359] Para registros electrofisiológicos, se utilizaron las siguientes soluciones:

Solución Externa: 2 mM CaCl_2 ; 2 mM MgCl_2 ; 4 mM KCl; 150 mM NaCl; 10 mM Glucosa; 10 mM HEPES; 305-315 mOsm; pH 7.4 (ajustado con NaOH 5M.)

Solución Interna: 140 mM KCl; 10 mM MgCl_2 ; 6 mM EGTA; 5 mM HEPES-Na; 5mM ATP-Mg; 295-305 mOsm; pH 7.25 (ajustado con KOH 1M).

Electrofisiología:

[0360] Los registros de célula entera se realizaron utilizando PX 7000A (Axon Instruments) con tecnología AVIVA's SealChip™. Se fijó el potencial de las células en un potencial de reposo de -80 mV. Luego se activó la corriente hERG mediante un paso de despolarización a -50 mV durante 300 ms. Este primer paso at -50 mV se utilizó como línea base para medir la amplitud de los picos de la corriente cola. Luego, se aplicó un paso de voltaje a +20 mV durante 5 s para activar los canales. Finalmente, un paso de vuelta a -50 mV durante 5 s removi6 la activaci6n y se registr6 la corriente de cola desactivante.

Manejo de Artículos de Prueba y Diluciones:

[0361] Todos los artículos de prueba se prepararon a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM. Las soluciones se mezclaron mediante sonicaci6n durante 20 min, seguida de agitaci6n vigorosa con Vortex. Antes de la prueba, los compuestos se diluyeron a concentraciones de prueba en viales de vidrio utilizando Soluci6n Externa. Las diluciones se prepararon no antes de 20 minutos antes del uso.

Procedimientos de Electrofisiología:

[0362] Después de lograr la configuraci6n de célula completa, las células se monitorearon durante 90 s para evaluar la estabilidad y luego se lavaron con soluci6n externa durante 66 s. A continuaci6n, el protocolo de voltaje se aplic6 a las células cada 12 s durante todo el procedimiento. Sólo a las células estables con parámetros de grabaci6n por encima del umbral se les permiti6 entrar en el procedimiento de adici6n de drogas.

[0363] Soluci6n externa que contiene 0,1% de DMSO (vehículo) se aplic6 a las células para establecer una línea de base. Después de permitir que la corriente se estabilice durante 3 a 10 min, se aplicaron artículos de prueba. Soluciones artículo de prueba se ańadieron a las células en 4 adiciones separadas. Las células se mantuvieron en soluci6n de prueba hasta que el efecto de artículo de prueba alcanza el estado estacionario, a un máximo de 12 min. A continuaci6n, se ańadi6 cisaprida 1µM (control positivo). Finalmente, se realiz6 el lavado con la soluci6n externa hasta que la corriente de recuperaci6n alcanz6 el estado estacionario.

Análisis de Datos

[0364] El análisis de datos se realizó utilizando los programas de computadora DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) y Origin (OriginLab Corporation). Los resultados se muestran en la Tabla 5. Los valores mayores que en la Tabla 5 indican la concentración máxima que se puede lograr en el ensayo (*p.ejm.*, compuestos que alcanzan su límite de solubilidad).

Tabla 5.

Compuesto No.	hERG (M)
2	>1
9	>3
10	>3
11	>3
12	>3
13	1.3
34	>3

[0365] El ensayo hERG también se corrió para rilpivirina (“RPV”). El resultado fue 0.5 M.

[0366] Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de Fórmula y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente descripción.

[0367] Los ejemplos descritos en este documento describen la síntesis de los compuestos descritos en este documento, así como productos intermedios usados para preparar los compuestos. Es de entenderse que los pasos individuales descritos en este documento pueden combinarse. También debe entenderse que los lotes separados de un compuesto se pueden combinar y luego llevando hacia adelante en la siguiente etapa sintética.

[0368] Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, patentes y documentos de patentes se incorporan por referencia en el presente documento, como si individualmente incorporada por referencia. La presente descripción proporciona referencia a diversas realizaciones y técnicas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones pueden hacerse sin salirse del espíritu y alcance de la presente descripción.