
COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente internacional N.º de serie PCT/CN2018/100792, presentada el 16 de agosto de 2018, cuyo contenido completo se incorpora en la presente por referencia como si se expusiera en su totalidad.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

[0002] Esta invención pertenece a compuestos de anillo fusionado de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), como se indica más en detalle en la presente, que se usan para la inhibición de proteínas Ras, tales como K-Ras, H-Ras y N-Ras, así como a composiciones que comprenden estos compuestos y métodos de tratamiento mediante su administración.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0003] Ras es una proteína pequeña de unión a GTP que funciona como un interruptor dependiente del nucleótido para vías de señalización de crecimiento centrales. En respuesta a las señales extracelulares, Ras se convierte de un estado unido a GDP (Ras^{GDP}) a un estado unido a GTP (Ras^{GTP}), como se cataliza mediante factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), en particular, de proteína SOS1. Ras^{GTP} activo media sus diversas funciones de estimulación del crecimiento a través de sus interacciones directas con efectores que incluyen estimulador de disociación de nucleótido de guanina Raf, PI3K y Ral. La actividad intrínseca de GTPasa de Ras hidroliza luego GTP a GDP para terminar la señalización Ras. La actividad de GTPasa de Ras también se puede acelerar mediante sus interacciones con las proteínas activadoras de GTPasa (GAP), que incluyen el supresor tumoral de neurofibromina 1.

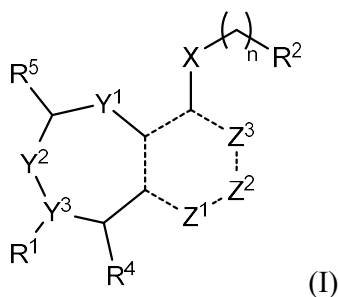
[0004] Ras mutante tiene una actividad de GTPasa reducida, que prolonga su conformación activada, promoviendo de este modo la señalización dependiente de Ras y la supervivencia o el crecimiento de la célula cancerosa. La mutación en Ras que afecta su capacidad de interactuar con GAP o de volver a convertir GTP a GDP va a dar como resultado una activación prolongada de la proteína y por lo tanto, va a enviar una señal prolongada a la célula indicándole que siga creciendo y dividiéndose. Dado que estas

señales dan como resultado crecimiento y división celular, la señalización Ras hiperactiva puede generar, en última instancia, cáncer. Las mutaciones en cualquiera de las tres isoformas principales de los genes RAS (H-Ras, N-Ras o K-Ras) son eventos comunes en la tumorigénesis humana. Entre las tres isoformas de Ras (K, N y H), K-Ras se muta con mayor frecuencia.

[0005] Las mutaciones de K-Ras más comunes se encuentran en el residuo G12 y G13 en el bucle P y en el residuo Q61. G12C es una mutación frecuente del gen K-Ras (glicina-12 a cisteína). Las mutaciones de Ras en cáncer se asocian a un mal pronóstico. La inactivación de Ras oncógeno en ratones da como resultado la reducción del tumor. De este modo, se considera en gran medida que Ras es una diana oncológica de excepcional importancia.

SÍNTESIS DE LA DIVULGACIÓN

[0006] Un aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
en donde,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $-OC(=O)CH=CH_2$ e hidroxil;

R^2 es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C K-Ras;

Y^1 es $C(H)(R^6)$; o Y^1 está ausente;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$ y $C(H)(R^8)$;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste en $C(R^3)$ y N;

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en N, N(R⁹), O, S, S(O) y S(O)₂;

Z^2 es C(R¹⁰), C(-L-R^{10a}), o Z^2 está ausente;

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en N, N(R¹¹) y C(R¹²);

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido con un sustituyente heterocíclico de 4 a 10 miembros, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, halo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocíclico de 4 a 10 miembros, hidroxilo y oxo;

o R¹ y R³, junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴, R³ y R⁸, R⁵ y R⁶, o R⁵ y R⁸, junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocíclico de 3 a 6 miembros;

L es un enlace, O, S o N(L^a);

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, -L^b-NL^aL^c, heterocíclico, heterocíclicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b, heterocíclico, heterocíclicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

L^b es C₁₋₄ alqueno;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C₁₋₃ alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C₁₋₆ alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocíclicilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C₁₋₆ alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

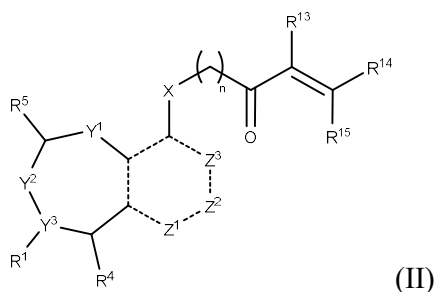
X se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocíclico de 4 a 7 miembros y heterocíclicilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los

cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, carboxi, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, halo, C₁₋₆ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₆ hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C₃₋₇ espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble.

[0007] Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, oxo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxilo;

Y¹ es C(H)(R⁶); o Y¹ está ausente;

Y² se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷) y C(H)(R⁸);

Y³ se selecciona del grupo que consiste en C(R³) y N;

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R⁹), O, S, S(O) y S(O)₂;

Z² es C(R¹⁰), C(-L-R^{10a}), o Z² está ausente;

Z³ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R¹¹) y C(R¹²);

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilamino, amino, arilo, arilo

sustituido con un C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, halo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, hidroxí y oxo;

o R¹ y R³, junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴, R³ y R⁸, R⁵ y R⁶, o R⁵ y R⁸, junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano y halo; en donde C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metansulfonilo (mesilo), p-toluensulfonilo (tosilo), un grupo saliente de sulfonato de arilo o alquilo, C₁₋₆ alcanoilamino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, C₃₋₆ cicloalquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₂ dialquilamino y C₁₋₆ haloalcoxi;

o

R¹³ y R¹⁴ juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos o R¹³ y R¹⁴ junto con los carbonos a los que cada uno está unido forman un C₃₋₇ cicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo; y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano y halo; en donde C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: C₁₋₆ alcanoilamino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₂ dialquilamino y C₁₋₆ haloalcoxi;

L es un enlace, O, S o N(L^a);

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, -L^b-NL^aL^c, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

L^b es C₁₋₄ alquilenó;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C_{1-3} alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

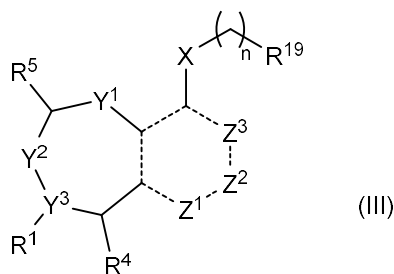
cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C_{1-6} alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C_{1-6} alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterocicilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} aminoalquilo, carbamoilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, carboxi, C_{1-6} carboxialquilo, ciano, C_{1-6} cianoalquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C_{3-7} espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble.

[0008] En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la Fórmula (III):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $-OC(=O)CH=CH_2$ e hidroxilo;

Y^1 es $C(H)(R^6)$; o Y^1 está ausente;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$ y $C(H)(R^8)$;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste en $C(R^3)$ y N ;

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en N , $N(R^9)$, O , S , $S(O)$ y $S(O)_2$;

Z^2 es $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$, o Z^2 está ausente;

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en N , $N(R^{11})$ y $C(R^{12})$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H , C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, carbamoilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, ciano, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, halo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, hidroxilo y oxo;

o R^1 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 , R^3 y R^8 , R^5 y R^6 , o R^5 y R^8 , junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros;

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en oxiranilo, aziridinilo y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo se sustituye opcionalmente con al menos un halógeno;

L es un enlace, O , S o $N(L^a)$;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, $-L^b-NL^aL^c$, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b , heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d ;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

L^b es C_{1-4} alqueno;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C_{1-3} alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C_{1-6} alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo,

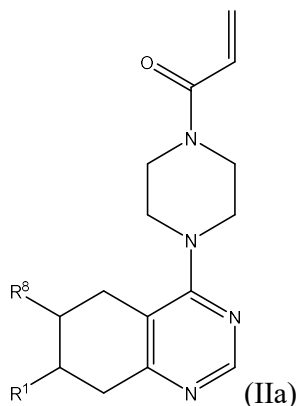
heterociclilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C₁₋₆alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterociclilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, carboxi, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, halo, C₁₋₆ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₆ hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C₃₋₇ espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble.

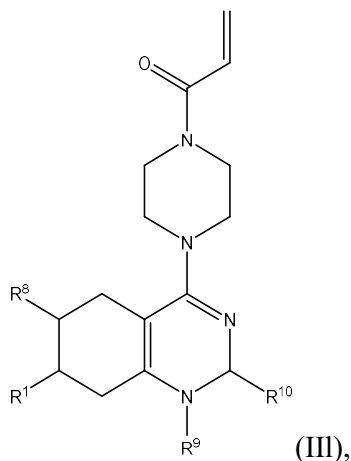
[0009] Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (IIa):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde R¹ y R⁸ son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

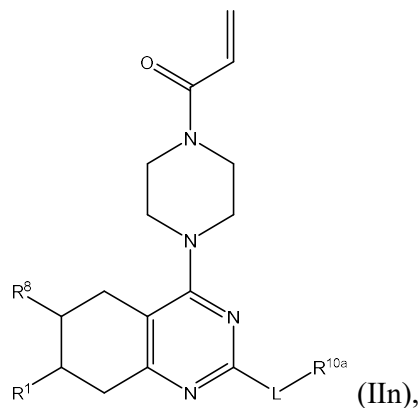
[0010] Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (III):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde R¹, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

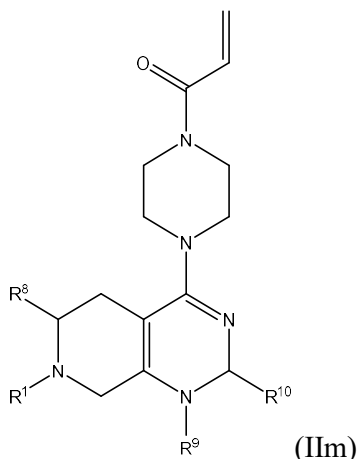
[0011] Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (II_n):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde R¹, R⁸, L y R^{10a} son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0012] Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (II_m):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde R¹, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0013] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0014] Otro aspecto incluye un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0015] Otro aspecto incluye un método para regular la actividad de una proteína mutante en G12C K-Ras, en donde el método comprende hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0016] Otro aspecto incluye un método para tratar un trastorno mediado por una mutación G12C de K-Ras en un individuo que lo necesita, en donde el método comprende: determinar si el individuo tiene la mutación; y si se determina que el individuo tiene la mutación, administrar luego al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la invención.

[0017] Otro aspecto incluye un método para preparar una proteína mutante en G12C K-Ras marcada, en donde el método comprende hacer reaccionar una proteína mutante en G12C K-Ras con un compuesto marcado de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para producir la proteína mutante en G12C K-Ras marcada.

[0018] Otro aspecto incluye un método para inhibir la metástasis tumoral, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de la invención a un individuo que lo necesita.

[0019] Otro aspecto incluye un método para el tratamiento pantumoral del tumor de cáncer en un individuo que lo necesita, en donde el método comprende determinar si el individuo tiene un tumor con una mutación G12C en una proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras en el tumor; y, si el individuo tiene un tumor con la mutación, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutica o una composición farmacéutica de la invención al individuo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

DEFINICIONES

[0020] El término “halógeno” o “halo” se refiere a F, Cl, Br o I. Además, los términos tales como “haloalquilo” pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo.

[0021] El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena ramificada o lineal. En un ejemplo, el radical alquilo es de uno a dieciocho átomos de carbono (C₁₋₁₈). En otros ejemplos, el radical alquilo es C₁₋₁₂, C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄ o C₁₋₃. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen 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-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, –CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, –CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-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-metil-2-butilo (–C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (–CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (–CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (–CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (–CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (–CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (–CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (–C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (–CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (–CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (–C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (–CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (–C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (–CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo y 1-octilo.

[0022] El término “amino” se refiere a –NH₂.

-
- [0023] El término "alquilamino" se refiere a --NH--alquilo .
- [0024] El término "cicloalquilamino" se refiere a $\text{--NH--cicloalquilo}$.
- [0025] El término "dialquilamino" se refiere a --N(alquilo)_2 .
- [0026] El término "oxo" se refiere a =O .
- [0027] El término "carboxi" se refiere a --C(=O)OH .
- [0028] El término "carbamoílo" se refiere a --C(=O)NH_2 .
- [0029] El término "alcanoílo" se refiere a --C(=O)--alquilo .
- [0030] El término "alcanoilamino" se refiere a $\text{--NH--C(=O)--alquilo}$.
- [0031] El término "alcoxi" se refiere a --O--alquilo .
- [0032] El término "alquilsulfanilo" se refiere a --S(=O)--alquilo .
- [0033] El término "alquilsulfonilo" se refiere a $\text{--S(=O)}_2\text{--alquilo}$.
- [0034] El término "alquilsulfonilamino" se refiere a $\text{--NH--S(=O)}_2\text{--alquilo}$.
- [0035] El término "alquiltio" se refiere a --S--alquilo .
- [0036] El término "aminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente amino.
- [0037] El término "carbamoilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente carbamoílo.
- [0038] El término "carboxialquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente carboxi.
- [0039] Los términos "ciano" o "nitrilo" se refieren a $\text{--C}\equiv\text{N}$ o --CN .
- [0040] El término "cianoalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente de ciano.
- [0041] El término "haloalcoxi" se refiere a --O--haloalquilo .
- [0042] El término "heterociclilamino" se refiere a $\text{--NH--heterociclilo}$.
- [0043] El término "hidroxi" se refiere a --OH .
- [0044] El término "hidroxialquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente hidroxilo.
- [0045] El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal con al menos un enlace doble carbono-carbono e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alquenilo es de dos a dieciocho átomos de carbono ($\text{C}_2\text{--}_{18}$). En otros ejemplos, el radical alquenilo es $\text{C}_2\text{--}_{12}$, $\text{C}_2\text{--}_{10}$, $\text{C}_2\text{--}_8$, $\text{C}_2\text{--}_6$ o $\text{C}_2\text{--}_3$. Los ejemplos incluyen, entre otros, etenilo o vinilo (--CH=CH_2), prop-1-enilo (--CH=CHCH_3), prop-2-

enilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

[0046] El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado o lineal con al menos un enlace triple carbono-carbono. En un ejemplo, el radical alquinilo es de dos a dieciocho átomos de carbono (C_{2-18}). En otros ejemplos, el radical alquinilo es C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} o C_{2-3} . Los ejemplos incluyen, entre otros, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), prop-1-inilo ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$), prop-2-inilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

[0047] El término "alquileo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano de origen. En un ejemplo, el grupo alquileo divalente es de uno a dieciocho átomos de carbono (C_{1-18}). En otros ejemplos, el grupo alquileo divalente es C_{1-12} , C_{1-10} , C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} o C_{1-3} . Los grupos alquileo de ejemplo incluyen metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), (1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 2,2-propilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 1,2-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-dimetilet-1,2-ilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

[0048] El término "arilo" se refiere a un grupo aromático carbocíclico, fusionado o no fusionado a uno o más grupos, que tiene la cantidad de átomos de carbono designada, o si no se designa una cantidad, que tiene hasta 14 átomos de carbono. Un ejemplo incluye grupos arilo que tienen 6-14 átomos de carbono. Otro ejemplo incluye grupos arilo que tienen 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1H-indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo y similares (ver, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13.^a ed. Tabla 7-2 [1985]). Un arilo particular es fenilo.

[0049] El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo saturado. El cicloalquilo abarca sistemas de anillo saturado, mono-, bi-, tricíclico, espiro y en puente. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo es de 3 a 12 átomos de carbono (C_{3-12}). En otros ejemplos, cicloalquilo es C_{3-7} , C_{3-8} , C_{3-10} o C_{5-10} . En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como un monociclo, es C_{3-8} , C_{3-6} o C_{5-6} . En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un biciclo, es $\text{C}_7\text{-C}_{12}$. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como

un sistema espiro, es C_{5-12} . Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Las disposiciones de ejemplo de cicloalquilos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos del anillo incluyen, entre otros, [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] sistemas de anillo. Los cicloalquilos bicíclicos en puente de ejemplo incluyen, entre otros, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de espirocicloalquilo incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano.

[0050] El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo anillo hidrocarburo no aromático con al menos un enlace doble carbono-carbono. El cicloalquenilo abarca sistemas de anillo saturado, mono-, bi-, tricíclico, espiro o en puente. Los ejemplos de cicloalquenilo monocíclico incluyen 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y ciclohexadienilo. Las disposiciones de ejemplo de cicloalquenos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos del anillo incluyen, entre otros, [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] sistemas de anillo. Los cicloalquenos bicíclicos en puente de ejemplo incluyen, entre otros, biciclo[2.2.1]hepteno, biciclo[2.2.2]octeno y biciclo[3.2.2]noneno. Los ejemplos de espiro cicloalquilo incluyen espiro[2.2]penteno, espiro[2.3]hexeno, espiro[2.4]hepteno, espiro[2.5]octeno y espiro[4.5]decano.

[0051] Las expresiones "grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo" o "heterociclo" se usan de manera indistinta y se refieren a cualquier sistema de anillo no aromático parcialmente saturado o insaturado mono-, bi-, tricíclico, espiro o en puente, que tiene 3 a 20 átomos de anillo, en donde los átomos de anillo son carbono y al menos un átomo en el anillo o sistema de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. Si cualquier átomo de anillo de un sistema cíclico es un heteroátomo, ese sistema es un heterociclo, sin importar el punto de unión del sistema cíclico al resto de la molécula. En un ejemplo, heterociclilo incluye 3-11 átomos de anillo ("miembros") e incluye sistemas de anillo monociclos, biciclos, triciclos, espiro y en puente, en donde los átomos de anillo son carbono, en donde al menos un átomo en el anillo o sistema de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otros ejemplos, heterociclilo incluye 4-10 o 5-10 átomos de anillo. En un ejemplo, heterociclilo incluye 1 a 4 heteroátomos. En un ejemplo, heterociclilo incluye 1 a 3 heteroátomos. En otro ejemplo, heterociclilo incluye

monociclos de 3 a 7 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 4 a 6 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 3 miembros. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 4 miembros. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 5 a 6 miembros. En algunas formas de realización, un heterocicloalquilo incluye al menos un nitrógeno. En un ejemplo, el grupo heterociclilo incluye 0 a 3 enlaces dobles. Cualquier heteroátomo de nitrógeno o azufre puede oxidarse opcionalmente (por ejemplo, NO, SO, SO₂), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente (por ejemplo, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Los heterociclos de ejemplo son oxiraniilo, aziridinilo, tiiraniilo, azetidiniilo, oxetaniilo, tietaniilo, 1,2-ditietaniilo, 1,3-ditietaniilo, pirrolidinilo, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofuraniilo, tetrahydrofuraniilo, dihidrotienilo, tetrahydrotienilo, imidazolidiniilo, piperidinilo, piperaziniilo, isoquinoliniilo, tetrahydroisoquinoliniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, 1,1-dioxo-tiomorfoliniilo, dihidropiraniilo, tetrahydropiraniilo, hexahidrotiopiraniilo, hexahidropirimidinilo, oxaziniilo, tiaziniilo, tioxaniilo, homopiperaziniilo, homopiperidinilo, azepaniilo, oxepaniilo, tiepaniilo, oxazepiniilo, oxazepaniilo, diazepaniilo, 1,4-diazepaniilo, diazepiniilo, tiazepiniilo, tiazepaniilo, tetrahydrotiopiraniilo, oxazolidiniilo, tiazolidiniilo, isotiazolidiniilo, 1,1-dioxoisotiazolidinoniilo, 1,1-dioxoisotiazolilo, oxazolidinoniilo, imidazolidinoniilo, 4,5,6,7-tetrahydro[2H]indazolilo, tetrahydrobenzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]imidazolilo, tiaziniilo, oxaziniilo, tiadiaziniilo, oxadiaziniilo, ditiiaziniilo, dioxaziniilo, oxatiaziniilo, tiatriaziniilo, oxatriaziniilo, ditiadiaziniilo, imidazoliniilo, dihidropirimidilo, tetrahydropirimidilo, 1-pirroliniilo, 2-pirroliniilo, 3-pirroliniilo, indoliniilo, tiapiraniilo, 2H-piraniilo, 4H-piraniilo, dioxaniilo, 1,3-dioxolaniilo, pirazoliniilo, pirazolidiniilo, ditianiilo, ditiolaniilo, pirimidinoniilo, pirimidindionilo, pirimidin-2,4-dionilo, piperaziniiloniilo, piperazindionilo, pirazolidinilimidazoliniilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexaniilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptaniilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptaniilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptaniilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptaniilo, azabicyclo[2.2.2]hexaniilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octaniilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octaniilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octaniilo, 8-azabicyclo[2.2.2]octaniilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, azaespiro[3.5]nonaniilo, azaespiro[2.5]octaniilo, azaespiro[4.5]decaniilo, 1-azaespiro[4.5]decan-2-oniilo, azaespiro[5.5]undecaniilo, tetrahydroindolilo,

octahidroindolilo, tetrahidroisoindolilo, tetrahidroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo.

[0052] El término “heteroarilo” se refiere a cualquier sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una forma de realización de ejemplo, al menos un heteroátomo es nitrógeno. Ver, por ejemplo, Lang’s Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13.^a ed. Tabla 7-2 [1985]. En la definición se incluye cualquier grupo bicíclico en donde cualquiera de los anillos de heteroarilo anteriores están fusionados a un anillo de arilo, en donde el anillo de arilo o el anillo de heteroarilo se une al resto de la molécula. En una forma de realización, el heteroarilo incluye grupos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros en donde uno o más átomos de anillo son nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, imidazol[1,2-a]pirimidinilo y purinilo, así como derivados fusionados a benzo, por ejemplo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo y indolilo.

[0053] En formas de realización particulares, un grupo heterociclilo o un grupo heteroarilo se une a un átomo de carbono del grupo heterociclilo o del grupo heteroarilo. A modo de ejemplo, los grupos heterociclilo unidos a carbono incluyen disposiciones de unión en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de un anillo de pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de un anillo de pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un anillo de furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrolo o tetrahidropirrolo, la posición 2, 4 o 5 de un anillo de oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un anillo de isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de un anillo de aziridina, la posición 2, 3 o 4 de un anillo de azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de isoquinolina.

[0054] En algunas formas de realización, el grupo heterociclilo o el grupo heteroarilo está unido a N. A modo de ejemplo, grupos heterociclilo o heteroarilo unidos a nitrógeno incluyen disposiciones de unión en la posición 1 de aziridina, azetidina, pirrolo, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol,

indolina, 1H-indazol, la posición 2 de isoindol o isoindolina, la posición 4 de morfolina y la posición 9 de carbazol o β -carbolina.

[0055] "Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente que comparte uno o más átomos (por ejemplo, átomos de carbono o nitrógeno) con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención.

[0056] El término "acilo" se refiere a un carbonilo que contiene un sustituyente representado por la Fórmula $-C(=O)-R$ en la cual R es un sustituyente tal como hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son como se definen en la presente. Los grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo, acetilo), aroílo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaróilo (por ejemplo, piridinoílo).

[0057] El término "alquilaminilalquilo" se refiere a $-\text{alquil}-\text{NR}^x-\text{alqui}$, en donde R^x es hidrógeno.

[0058] Un grupo "aralquilo" comprende un grupo arilo ligado de manera covalente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o no sustituido de manera independiente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es $(C_{1-6})\text{alquil}(C_{6-10})\text{arilo}$, que incluye, entre otros, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Un ejemplo de un aralquilo sustituido es en donde el grupo alquilo se sustituye con hidroxialquilo.

[0059] El término "dialquilaminilo" se refiere a $-\text{N}(\text{R}^y)_2$, en donde cada R^y es C_{1-3} alquilo.

[0060] El término "dialquilaminilalquilo" se refiere a $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^y)_2$, en donde cada R^y es C_{1-4} alquilo, en donde el alquilo de $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^y)_2$ se puede sustituir opcionalmente con hidroxí o hidroxialquilo.

[0061] El término "dihidroxialquilo" se refiere a un grupo n alquilo como se define en la presente en donde dos átomos de carbono se sustituyen cada uno con un grupo hidroxí.

[0062] El término "haloalquilo" se refiere a una cadena de alquilo en donde uno o más hidrógenos fueron reemplazados por un halógeno. Los ejemplos de haloalquilos son trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

[0063] El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde uno o más átomos de carbono en la cadena se reemplazan por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N.

[0064] El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo heterociclilo, como se define en la presente, ligado a la porción restante de la molécula a través de un ligador de alquilo, en donde el ligador de alquilo del heterociclilalquilo se puede sustituir opcionalmente con hidroxil o hidroxialquilo.

[0065] Un grupo “heteroarilalquilo” comprende un grupo heteroarilo ligado de manera covalente a un grupo alquilo, en donde el radical está en el grupo alquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido o no sustituido de manera independiente. Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo unidos a un grupo C₁₋₆ alquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, bencimidazolilmetilo, bencimidazoliletilo, quinazolinilmetilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, benzofuranilmetilo, indoliniletilo, isoquinolinilmetilo, isoinodilmetilo, cinnolinilmetilo y benzotiofeniletilo. Del alcance de este término se excluyen específicamente los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

[0066] Las expresiones “compuestos de la invención,” y “compuestos de la presente invención” y similares, a menos que se indique de otro modo, incluyen compuestos de la Fórmula (I), la Fórmula (II) y la Fórmula (III) y los compuestos detallados en las Tablas en la presente, que incluyen estereoisómeros (que incluyen atropisómeros), isómeros geométricos, tautómeros, isótopos y sales de estos (por ejemplo, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico).

[0067] La expresión “opcionalmente sustituido” a menos que se especifique lo contrario significa que un grupo puede ser no sustituido o sustituido por uno o más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4 o 5 o más o cualquier rango de estos) de los sustituyentes listados para ese grupo en el que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. En una forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene cuatro sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene cinco sustituyentes.

[0068] Como se usa en la presente, una línea ondulada “~” que cruza un enlace en una estructura química indica el punto de unión del átomo al cual el enlace ondulado se conecta en la estructura química al resto de una molécula o al resto de un fragmento de

una molécula. En donde la estructura química contiene dos líneas onduladas que cruzan un enlace, la estructura puede conectarse al resto de una molécula o al resto de un fragmento de una molécula en cualquier orientación.

[0069] En algunas formas de realización, los grupos divalentes se describen genéricamente sin configuraciones de unión específicas. Cabe destacar que la descripción genérica pretende incluir ambas configuraciones de unión, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, en el grupo $R^1-R^2-R^3$, si el grupo R^2 se describe como $-CH_2C(O)-$, se entiende que este grupo puede unirse como $R^1-CH_2C(O)-R^3$ y como $R^1-C(O)CH_2-R^3$, a menos que se indique lo contrario.

[0070] La expresión “aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inesperada cuando se las administra a un animal, por ejemplo, un ser humano, según sea adecuado.

[0071] Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de una sal, tal como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las “sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico” incluyen sales de adición ácidas y básicas. “Sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, y que no son biológicamente o de otro modo inconvenientes, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos se pueden seleccionar de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

[0072] La expresión “sales de adición básica aceptables desde el punto de vista farmacéutico” incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales de adición básica particulares son las sales de amonio, potasio,

sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases no tóxicas orgánicas particulares incluyen isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

[0073] En algunas formas de realización, una sal se selecciona de un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metansulfonato, p-toluensulfonato, bisulfato, bencensulfonato, etansulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formiato, glicolato, palmitato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, furoato (por ejemplo, 2-furoato o 3-furoato), napadisilato (naftalen-1,5-disulfonato o naftalen-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etan-1,2-disulfonato o etan-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isotionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilensulfonato, 2-naftalensulfonato, 2,5-diclorobencensulfonato, D-mandelato, L-mandelato, cinamato, benzoato, adipato, esilato, malonato, mesitilato (2-mesitilensulfonato), napsilato (2-naftalensulfonato), camsilato (canfor-10-sulfonato, por ejemplo, sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico), glutamato, glutarato, hipurato (2-(benzoilamino)acetato), orotato, xilato (p-xilen-2-sulfonato), y pamoico (2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetan-3,3'-dicarboxilato).

[0074] Una formulación “estéril” es aséptica o se encuentra libre de todo microorganismo vivo y sus esporas.

[0075] El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o los grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen diastereómeros, enantiómeros, confórmers y similares.

[0076] El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del componente de imagen especular, mientras el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles en su componente de imagen especular.

[0077] El término “diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. Las mezclas de diastereómeros pueden separar procedimientos analíticos en baja resolución tales como electroforesis y cromatografía, tal como HPLC.

[0078] El término “enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto, que son imágenes especulares entre sí que no se pueden superponer.

[0079] Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente siguen, por lo general, S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Varios compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en plano. Para describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos *D* y *L* o *R* y *S*, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de sus centros quirales. Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se utilizan para designar el signo de rotación de luz polarizada en plano mediante el compuesto, en donde (-) o *l* significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextrorrotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos con la excepción de que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede ocurrir en donde no se encuentra estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Las expresiones “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

[0080] Las expresiones “tautómero” o “forma tautomérica” se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden interconvertir mediante una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

[0081] Los “atropisómeros” son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de una sola unión, en donde las diferencias de energía debido a tensión estérica u otros colaboradores crean una barrera para rotación que es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de conformeros individuales.

[0082] Algunos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de solventes que forman solventes incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. Algunos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas pretenden estar dentro del alcance de la presente invención. El término “hidrato” se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

[0083] Un “metabolito” se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o sal de este. Dichos productos pueden generarse, por ejemplo, por la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado.

[0084] Los productos de metabolitos se identifican normalmente mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, la administración de este en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de alrededor de 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, conejillo de Indias, mono o a un ser humano, otorgando tiempo suficiente para el metabolismo (normalmente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de las muestras de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente dado que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS, LC/MS o RMN. En general, los análisis de metabolitos se realizan de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Los productos de metabolitos, mientras no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en los ensayos de diagnóstico para la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

[0085] La invención descrita en la presente también abarca compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención que son idénticos a los descritos en la presente, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan mediante un átomo que tiene una masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo particular o elemento como se especifican se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Los isótopos de ejemplo que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Determinados compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuesto. Los isótopos titulados (^3H) y del carbono-14 (^{14}C) son útiles por su sencilla preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, (es decir, ^2H), puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención se pueden preparar, por lo general, mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos divulgados en los ejemplos de la presente, mediante la sustitución de un reactivo marcado de manera isotópica para un reactivo marcado de manera no isotópica.

[0086] La expresión “grupo protector amino” como se usa en la presente se refiere a un derivado de los grupos utilizados normalmente para bloquear o proteger un grupo amino mientras las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, e iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que se pueden eliminar para regenerar el grupo amina deseado. Los grupos protectores amino particulares son Pmb (p-metoxibencilo), Boc (ter-butiloxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protecting Groups in Organic Synthesis”,

3.^{ra} ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión “amino protegido” se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores amino anteriores.

[0087] La expresión “grupo protector carboxi” como se usa en la presente, se refiere a aquellos grupos que son estables ante las condiciones de reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula, que se pueden eliminar en el punto adecuado sin alterar el resto de la molécula, para proporcionar el grupo carboxi no protegido. Los ejemplos grupos protectores carboxi incluyen grupos éster y grupos heterociclilo. Los derivados de éster del grupo ácido carboxílico se pueden utilizar para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras que las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos éster incluyen arilalquilo sustituido, que incluye bencilos sustituidos, tales como 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, bencidrilo, 4,4'-dimetoxibencidrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibencidrilo, alquilo o ésteres de alquilo sustituido tales como metilo, etilo, alilo de t-butilo o t-amilo, trifenilmetilo (tritilo), 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4''-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, tioésteres tales como tioéster de t-butilo, ésteres de sililo tales como trimetilsililo, ésteres de t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluensulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo y porciones similares. Otro ejemplo de grupos protectores de carboxi son grupos heterociclilo tales como 1,3-oxazolinilo. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protecting Groups in Organic Synthesis”, 3.^{ra} ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión “carboxi protegido” se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos protectores de carboxi anteriores.

[0088] Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. De acuerdo con esto, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de estos. La síntesis de los compuestos puede utilizar racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de inicio o como intermediarios. Las mezclas de los compuestos diastereoméricos particulares se pueden separar o enriquecer en uno o más diastereómeros particulares, mediante métodos cromatográficos o de cristalización. De manera similar, las mezclas enantioméricas se pueden separar o enriquecer de manera enantiomérica, usando las mismas técnicas u otras conocidas en el estado de la técnica. Cada uno de los átomos de nitrógeno o

carbono asimétricos pueden estar en la configuración R o S y las dos configuraciones se encuentran dentro del alcance de la invención.

[0089] En las estructuras mostradas en la presente, en donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros se contemplan y se incluyen como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una línea punteada o sólida en cuña representando una configuración particular, entonces tal estereoisómero se especifica y define de ese modo. A menos que se especifique lo contrario, si se usan cuñas sólidas o líneas punteadas, se pretende una estereoquímica relativa.

[0090] Otro aspecto incluye profármacos de los compuestos de la invención que incluyen grupos protectores amino y carboxi conocidos que se liberan, por ejemplo, se hidrolizan, para obtener el compuesto de la presente invención en condiciones fisiológicas.

[0091] El término "profármaco" se refiere a una forma precursora o derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos eficaz para el paciente en comparación con el fármaco de origen, y es capaz de convertirse o activarse enzimáticamente o hidrolíticamente a la forma de origen más activa. Ver, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos incluyen, entre otros, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos modificados por D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, y profármacos de 5-fluorocitosina y 5-fluorouridina.

[0092] Una clase particular de profármacos son los compuestos en donde un átomo de nitrógeno en un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino se sustituye con un grupo hidroxilo, $-\text{CO}-\text{R}$, $-\text{CO}-\text{OR}$ o $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$, en donde R es un grupo monovalente o divalente, por ejemplo, alquilo, alquilenilo o arilo o un grupo que tiene la Fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CP1P2}-\text{haloalquilo}$, en donde P1 y P2 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, alquilo o

arilo. En una forma de realización particular, el átomo de nitrógeno es uno de los átomos de nitrógeno del grupo amidino de los compuestos de la invención. Los profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con un grupo activado, tal como grupos acilo, para unir, por ejemplo, un átomo de nitrógeno en el compuesto al carbonilo de ejemplo del grupo acilo activado. Los ejemplos de compuestos de carbonilo activado son aquellos que contienen un grupo saliente unido al grupo carbonilo e incluyen, por ejemplo, haluros de acilo, aminas de acilo, sales de piridinio de acilo, alcóxidos de acilo, fenóxidos de acilo tales como p-nitrofenoxi acilo, dinitrofenoxi acilo, fluorofenoxi acilo y difluorofenoxi acilo. Las reacciones se llevan a cabo, por lo general, en solventes inertes a temperaturas tales como de alrededor de -78 a alrededor de 50 °C. Las reacciones también se pueden llevar a cabo en la presencia de una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio o una base orgánica tal como una amina, que incluye piridina, trimetilamina, trietilamina, trietanolamina o similar.

[0093] También se abarcan tipos de profármacos adicionales. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención puede derivar como una amida o éster de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de la invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivar como profármacos mediante la conversión del grupo hidroxilo en un grupo, tal como, entre otros, un grupo éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxycarbonilo, como se detalla en Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115. También se incluyen los profármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino, como los profármacos de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxilo. También se abarca la derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, entre otros, funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico o en donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, (1996), 39:10. Los ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol en un grupo tal como (C_{1-6}) alcanoiloximetilo, 1- $((C_{1-6})$ alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1- $((C_{1-6})$ alcanoiloxi)etilo, (C_{1-6}) alcoxycarboniloximetilo, N- (C_{1-6}) alcoxycarbonilaminometilo, succinoílo, (C_{1-6}) alcanoílo, alfa-amino (C_{1-4}) alcanoílo,

arilacilo y alfa-aminoacilo o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, en donde cada grupo alfa-aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos naturales, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_{1-6})\text{alquilo})_2$ o glicosilo (el radical que se genera de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

[0094] La expresión “grupo saliente” se refiere a una porción de un primer reactivo en una reacción química que se desplaza del primer reactivo en la reacción química. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, entre otros, átomos de halógeno, alcoxi y grupos sulfonilo. Los grupos sulfonilo de ejemplo, incluyen, entre otros, grupos alquilsulfonilo (por ejemplo, metil sulfonilo (grupo mesilato) y trifluorometilsulfonilo (grupo triflato)) y grupos arilsulfonilo (por ejemplo, p-toluensulfonilo (grupo tosilato) y p-nitrosulfonilo (grupo nosilato)).

[0095] Un “sujeto”, un “individuo” o un “paciente” es un vertebrado. En ciertas formas de realización, el vertebrado es un mamífero. Los mamíferos incluyen, entre otros, animales de granja (tales como vacas), animales de deporte, mascotas (tales como conejillos de Indias, gatos, perros, conejos y caballos), primates, ratones y ratas. En ciertas formas de realización, un mamífero es un ser humano. En formas de realización que comprenden la administración de un compuesto a un paciente, el paciente normalmente lo necesita.

[0096] Los términos “inhibir” y “reducir” o cualquier variación de estos términos, incluyen cualquier disminución mensurable o inhibición completa para alcanzar un resultado deseado. Por ejemplo, puede haber una disminución de alrededor de, como máximo alrededor de o como mínimo alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 %, o más en cualquier rango de estos, de reducción de actividad comparada con lo normal.

[0097] Una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), que (i) trata o previene la enfermedad, el trastorno o la afección particular (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección particular, y opcionalmente (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección particular descrita en la presente. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño tumoral; inhibir (es decir, ralentizar en

cierto grado y detener preferentemente) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y detener preferentemente) la metástasis tumoral; inhibir en cierto grado el crecimiento tumoral; o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Según el grado en que el fármaco puede prevenir el crecimiento o inactivar las células cancerosas existentes, puede ser citostático o citotóxico. En el caso del tratamiento contra el cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, al evaluar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) o al determinar la tasa de respuesta (RR).

[0098] “Tratamiento” (y variaciones tales como “tratar” o “que se trata”) se refiere a una intervención clínica en un intento de alterar el curso natural del individuo o la célula que se está tratando y se puede llevar a cabo para profilaxis (“tratamiento profiláctico”) o durante el curso de una patología clínica (“tratamiento terapéutico”). Los efectos deseables del tratamiento incluyen la prevención de la aparición o reaparición de la enfermedad, alivio de los síntomas, disminución de cualquier consecuencia patológica, directa o indirecta, de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, disminución de la velocidad de progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, extensión de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento y remisión o prognosis mejorada. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se usan para retrasar el desarrollo de una enfermedad o un trastorno o ralentizar la progresión de una enfermedad o un trastorno. Entre aquellos que necesitan tratamiento se incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno (por ejemplo, a través de una mutación genética) o aquellos en los que la afección o trastorno debe prevenirse.

[0099] Un "efecto terapéutico", como se usa en la presente, comprende un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describe anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar el inicio de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de estos.

[0100] Las expresiones "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usa en la presente, abarcan la administración de dos o más agentes a un animal, que incluye seres humanos, de modo que ambos agentes y/o

sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separados, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

[0101] Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína, tal como G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras. En consecuencia, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del rol biológico de la proteína diana. Si bien los antagonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señal de la cual la proteína diana es miembro, también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida mediante un antagonista se asocia al desarrollo, el crecimiento o la propagación de un tumor.

[0102] El término "agonista", como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de una proteína diana, ya sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína diana. En consecuencia, el término "agonista" se define en el contexto del rol biológico del polipéptido diana. Si bien los agonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o mejoran una actividad biológica del polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señal de la cual el polipéptido diana es miembro, también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

[0103] Los términos "cáncer" y "canceroso", "neoplasma", y "tumor" y los términos relacionados se refieren a o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracterizan normalmente mediante crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de tipos de cáncer incluyen carcinoma, blastoma, sarcoma, seminoma, glioblastoma, melanoma, leucemia y neoplasias mieloides o linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos tipos de cáncer incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epitelial) y cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y

carcinoma escamoso del pulmón. Otros tipos de cáncer incluyen carcinoma de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cavidad bucal, faringe (oral), labio, lengua, boca, glándulas salivales, esófago, laringe, hepatocelular, gástrico, estómago, gastrointestinal, intestino delgado, intestino grueso, pancreático, cervical, ovario, hígado, vejiga, hepatoma, mama, colon, rectal, colorrectal, genitourinario, pasaje biliar, tiroides, papilar, hepático, de endometrio, uterino, glándula salival, riñón o renal, próstata, testicular, de vulva, peritoneo, anal, de pene, óseo, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), sistema nervioso central, cerebro, cabeza y cuello, Hodgkin y metástasis asociadas. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, tal como mielofibrosis primaria y leucemia mielógena crónica (CML).

[0104] Un "agente quimioterapéutico" es un agente útil en el tratamiento de un trastorno determinado, por ejemplo, cáncer o trastornos inflamatorios. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos son conocidos en el estado de la técnica e incluyen ejemplos, tales como los que se divulgan en la solicitud de la publicación estadounidense N.º 2010/0048557, incorporada en la presente por referencia. Además, los agentes quimioterapéuticos incluyen sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, ácidos o derivados de cualquier agente quimioterapéutico, así como combinaciones de dos o más de estos.

[0105] Cuando un sustituyente se representa en la presente como unido al centro del anillo, cabe destacar que el sustituyente se puede unir a cualquier posición en el anillo. Si el anillo es un sistema de anillo fusionado bicíclico, el sustituyente se puede unir en cualquier posición en cualquier anillo en el sistema de anillo bicíclico.

[0106] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos de ejemplo que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Los compuestos marcados de manera isotópica (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato o compuesto. Los isótopos titulados (es decir, ^3H) y del carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su

sencilla preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, (es decir, ^2H), puede producir algunas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación). En algunas formas de realización, en compuestos de la invención, uno o más átomos de carbono se reemplazan mediante ^{13}C - o ^{14}C -carbono enriquecido. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados de manera isotópica se pueden preparar, por lo general, mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos divulgados en los esquemas o en los ejemplos de la presente, mediante la sustitución de un reactivo marcado de manera isotópica para un reactivo marcado de manera no isotópica.

[0107] Se contempla específicamente que cualquier limitación analizada con respecto a una forma de realización de la invención puede aplicar a cualquier otra forma de realización de la invención. Además, cualquier compuesto o composición de la invención se puede usar en cualquier método de la invención y cualquier método de la invención se puede usar para producir o para utilizar cualquier compuesto o composición de la invención.

[0108] El uso del término “o” es para referirse a “y/o” a menos que se indique de manera explícita para referirse solo a alternativas o a la alternativa se excluye mutuamente, aunque la divulgación respalda una definición que se refiere solo a alternativas y “y/o.”

[0109] En la presente divulgación, la expresión “alrededor de” se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o método que se utiliza para determinar el valor.

[0110] Como se usa en la presente, “un” o “una” se refiere a una o más, a menos que se indique claramente lo contrario. Como se usa en la presente, “otro” significa al menos un segundo o más.

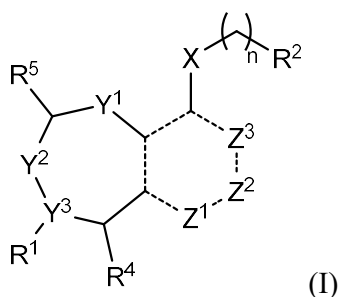
[0111] Los títulos usados en la presente solo se usan con fines organizativos.

INHIBIDORES DE RAS

[0112] En un aspecto, la invención proporciona compuestos que son capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína mutante en G12C K-Ras, H-Ras o N-Ras. En

una forma de realización, la invención proporciona compuestos capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína mutante en G12C K-Ras.

[0113] Como se indica, un aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, oxo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxí;

R² es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante Ras G12C;

Y¹ es C(H)(R⁶); o Y¹ está ausente;

Y² se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷) y C(H)(R⁸);

Y³ se selecciona del grupo que consiste en C(R³) y N;

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R⁹), O, S, S(O) y S(O)₂;

Z² es C(R¹⁰), C(-L-R^{10a}), o Z² está ausente;

Z³ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R¹¹) y C(R¹²);

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, halo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆

haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, hidroxí y oxo;

o R^1 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 , R^3 y R^8 , R^5 y R^6 , o R^5 y R^8 , junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros;

L es un enlace, O, S o $N(L^a)$;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, $-L^b-NL^aL^c$, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b , heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d ;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

L^b es C_{1-4} alquilenos;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C_{1-3} alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxí, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C_{1-6} alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C_{1-6} alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterocicilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} aminoalquilo, carbamoilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, carboxi, C_{1-6} carboxialquilo, ciano, C_{1-6} cianoalquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxí, C_{1-6} hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C_{3-7} espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble.

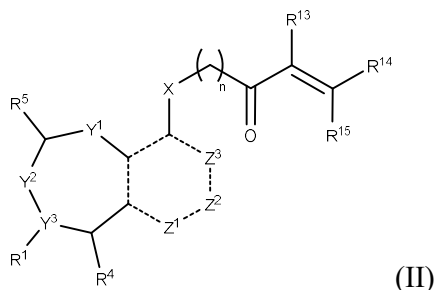
[0114] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^2 es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C K-Ras.

[0115] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^2 es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C H-Ras.

[0116] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^2 es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C N-Ras.

[0117] En la definición anterior de R^2 , la porción electrófila que es capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína se determina a través de estudios de alquilación de G12C de K-Ras y ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). La mutación G12C del gen K-Ras es un cambio en aminoácido de glicina a cisteína en el 12.º aminoácido. Los compuestos de acuerdo con la presente divulgación se descubrieron usando el ensayo HTRF y el ensayo de alquilación de G12C de K-Ras, como se detalla adicionalmente en otras secciones de la presente, y luego se usó espectroscopía de RMN para validar la especificada con la que la molécula se unió a G12C.

[0118] En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la Fórmula (II):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
en donde,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se

selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, oxo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxí;

Y¹ es C(H)(R⁶); o Y¹ está ausente;

Y² se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷) y C(H)(R⁸);

Y³ se selecciona del grupo que consiste en C(R³) y N;

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R⁹), O, S, S(O) y S(O)₂;

Z² es C(R¹⁰), C(-L-R^{10a}), o Z² está ausente;

Z³ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R¹¹) y C(R¹²);

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido con un sustituyente heterocíclico de 4 a 10 miembros, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, halo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocíclico de 4 a 10 miembros, hidroxí y oxo;

o R¹ y R³, junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴, R³ y R⁸, R⁵ y R⁶, o R⁵ y R⁸, junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocíclico de 3 a 6 miembros;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano y halo; en donde C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metansulfonilo (mesilo), p-toluensulfonilo (tosilo), un grupo saliente de sulfonato de arilo o alquilo, C₁₋₆ alcanoilamino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, C₃₋₆ cicloalquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₂ dialquilamino y C₁₋₆ haloalcoxi;

o

R¹³ y R¹⁴ juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos o R¹³ y R¹⁴ junto con los carbonos a los que cada uno está unido forman un C₃₋₇ cicloalqueno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo; y R¹⁵ se selecciona del grupo

que consiste en H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano y halo; en donde C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: C₁₋₆ alcanoilamino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₂ dialquilamino y C₁₋₆ haloalcoxi;

L es un enlace, O, S o N(L^a);

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, -L^b-NL^aL^c, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

L^b es C₁₋₄ alquilenos;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C₁₋₃ alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

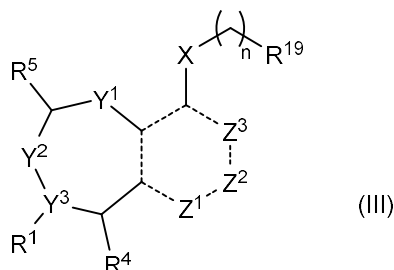
cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C₁₋₆ alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C₁₋₆alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterocicilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, carboxi, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, halo, C₁₋₆ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₆ hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C₃₋₇ espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble.

[0119] En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la Fórmula (III):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en donde,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, oxo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxí;

Y¹ es C(H)(R⁶); o Y¹ está ausente;

Y² se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷) y C(H)(R⁸);

Y³ se selecciona del grupo que consiste en C(R³) y N;

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R⁹), O, S, S(O) y S(O)₂;

Z² es C(R¹⁰), C(-L-R^{10a}), o Z² está ausente;

Z³ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R¹¹) y C(R¹²);

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, halo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, hidroxí y oxo;

o R¹ y R³, junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴, R³ y R⁸, R⁵ y R⁶, o R⁵ y R⁸, junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros;

R¹⁹ se selecciona del grupo que consiste en oxirnilo, aziridinilo y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo se sustituye opcionalmente con al menos un halógeno;

L es un enlace, O, S o N(L^a);

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, -L^b-NL^aL^c, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

L^b es C₁₋₄ alquileo;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C₁₋₃ alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C₁₋₆ alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C₁₋₆alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterocicilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, carboxi, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, halo, C₁₋₆ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₆ hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C₃₋₇ espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

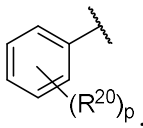
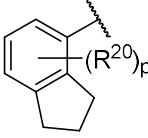
----- representa un enlace simple o un enlace doble.

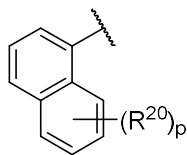
[0120] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tres de los ----- enlaces son enlaces simples y dos o tres de los ----- enlaces son enlaces dobles. Más en particular, de acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, los ----- enlaces se definen de

modo que el anillo que contiene estos enlaces sea heteroarómico. De acuerdo con otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cuatro de los ----- enlaces son enlaces simples y dos de los ----- enlaces son enlaces dobles.

[0121] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, C_{1-6} hidroxialquilo, $-OC(=O)CH=CH_2$ e hidroxilo.

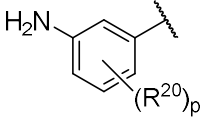
[0122] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

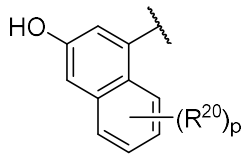
farmacéutico, R^1 se selecciona del grupo que consiste en ,  y



, en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$ y p es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, $-OC(=O)CH=CH_2$ e hidroxilo y p es 0, 1, 2, 3 o 4.

[0123] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

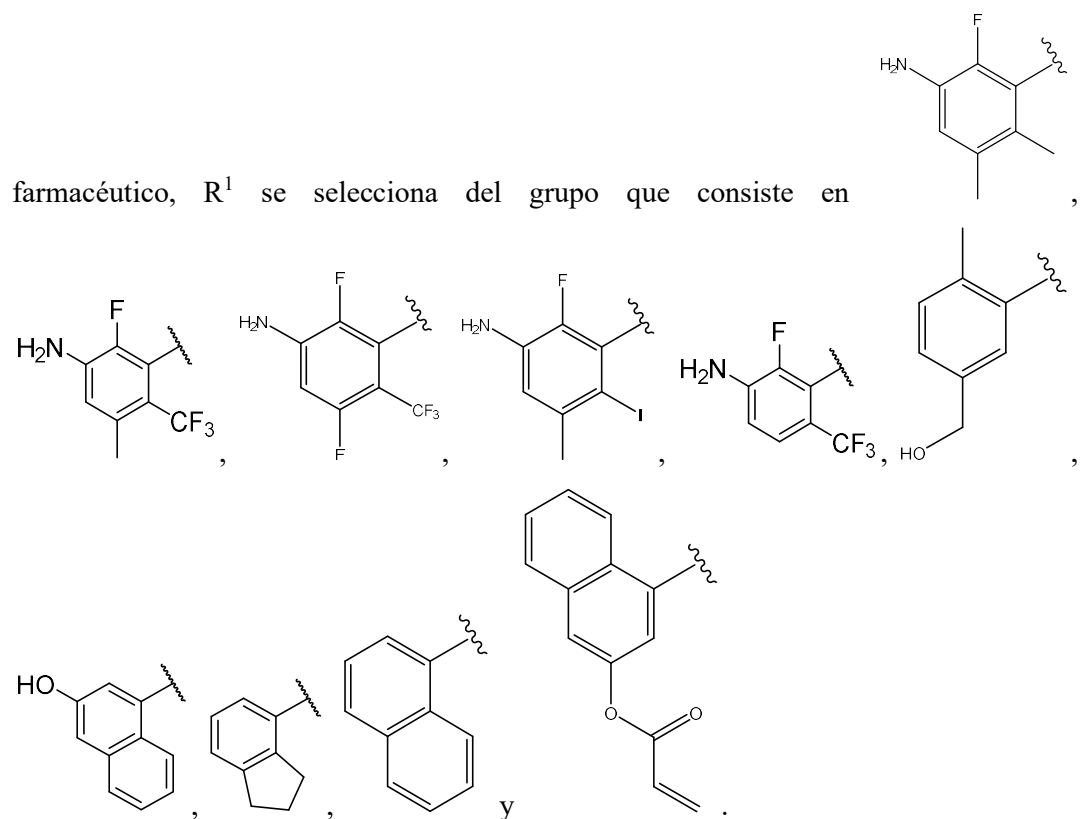
farmacéutico, R^1 se selecciona del grupo que consiste en  y



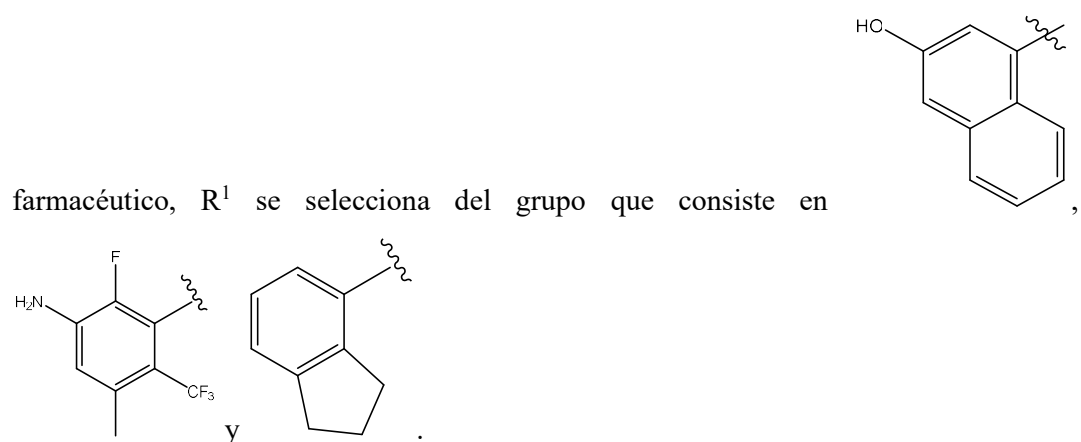
, en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6}

cicloalquilo y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ y p es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ e hidroxilo y p es 0, 1, 2, 3 o 4.

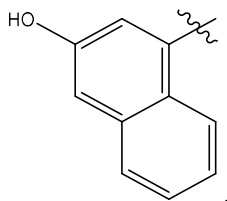
[0124] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista



[0125] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista



[0126] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

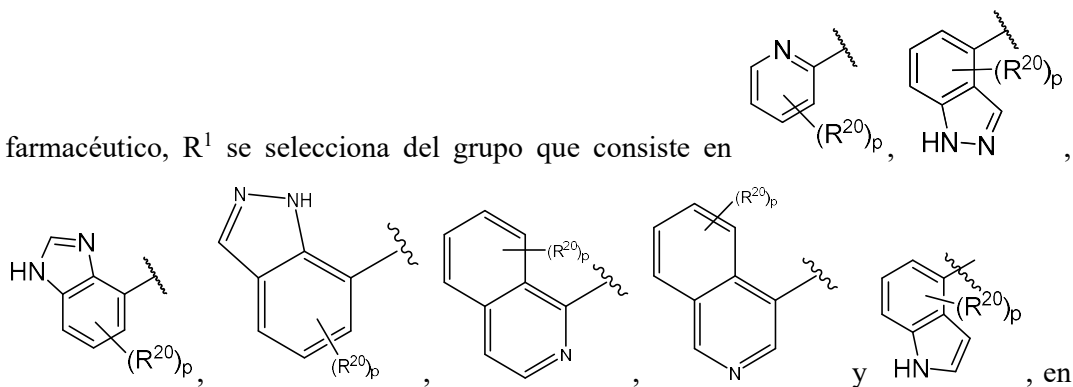


farmacéutico, R^1 es:

[0127] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo y halo. En una forma de realización, el C_{3-6} cicloalquilo es ciclopropilo.

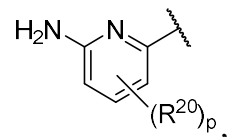
[0128] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico, R^1 se selecciona del grupo que consiste en

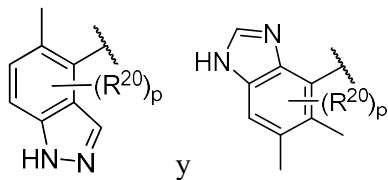


donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$ y p es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo y C_{3-6} cicloalquilo y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, el C_{3-6} cicloalquilo es ciclopropilo.

[0129] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

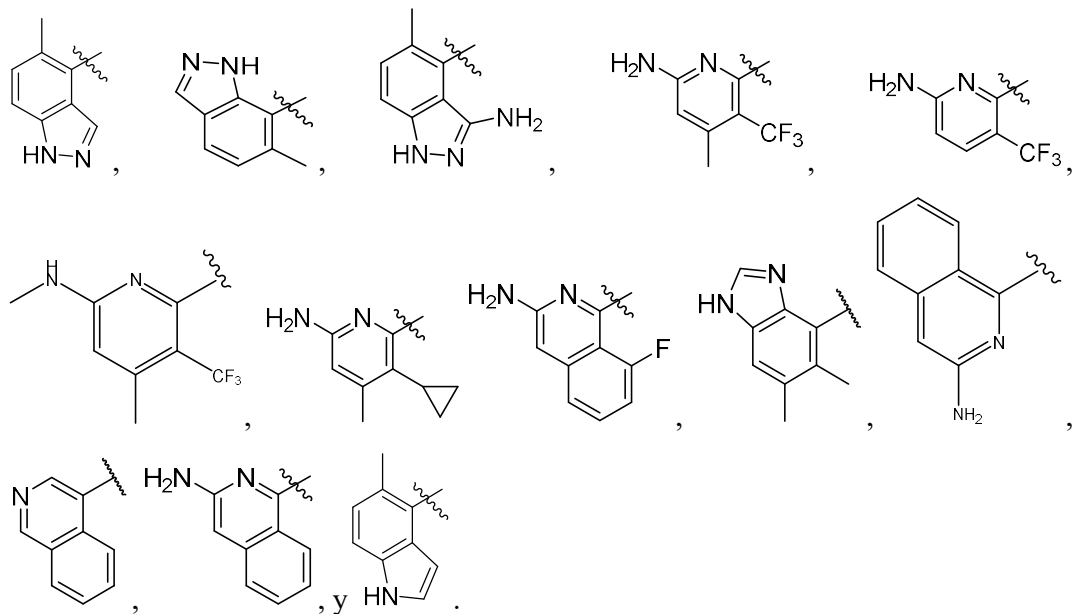


farmacéutico, R^1 se selecciona del grupo que consiste en

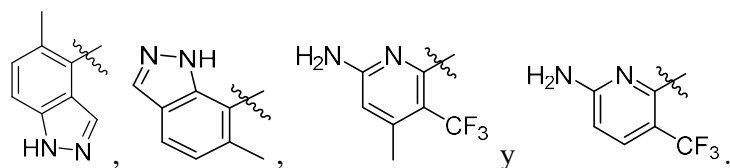


, en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$ y p es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo y C_{3-6} cicloalquilo y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0130] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



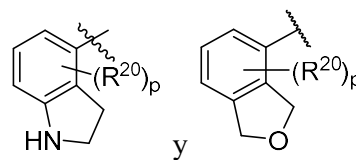
[0131] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



[0132] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es H.

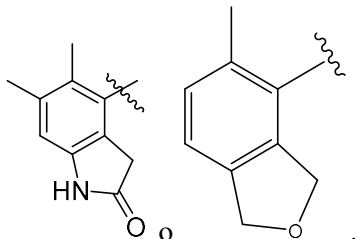
[0133] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y oxo.

[0134] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista



farmacéutico, R^1 se selecciona del grupo que consiste en: en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$ y p es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, cada R^{20} es independientemente C_{1-6} alquilo; y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0135] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 tiene la siguiente estructura:



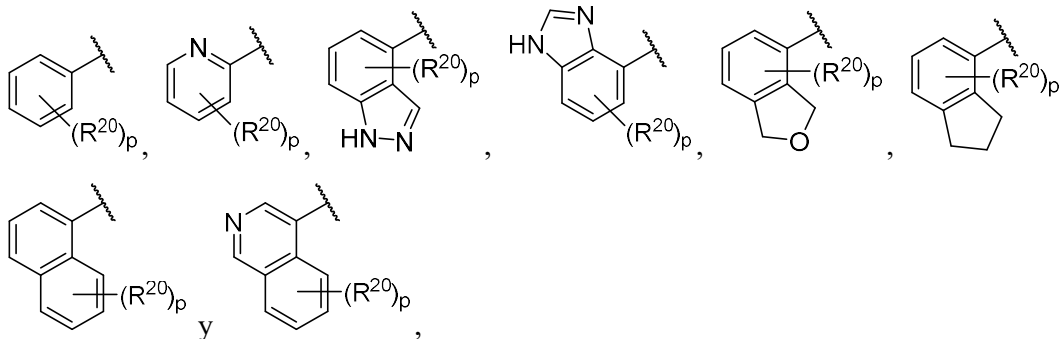
[0136] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, en donde al menos una sustitución es amino. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno del

anillo. Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es heterociclilo de 5 a 10 miembros. En una forma de realización, en donde R^1 es heterociclilo de 5 a 10 miembros, la porción heterociclilo comprende al menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno.

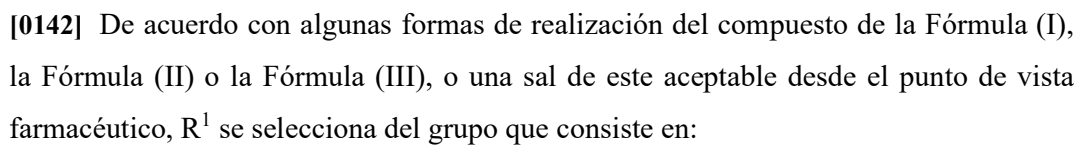
[0137] En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, dihidro-1H-indenilo, naftalenilo, dihidroisobenzofuranilo o benzoimidazolilo sustituido o no sustituido. Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, naftalenilo, dihidroisobenzofuranilo o benzoimidazolilo sustituido.

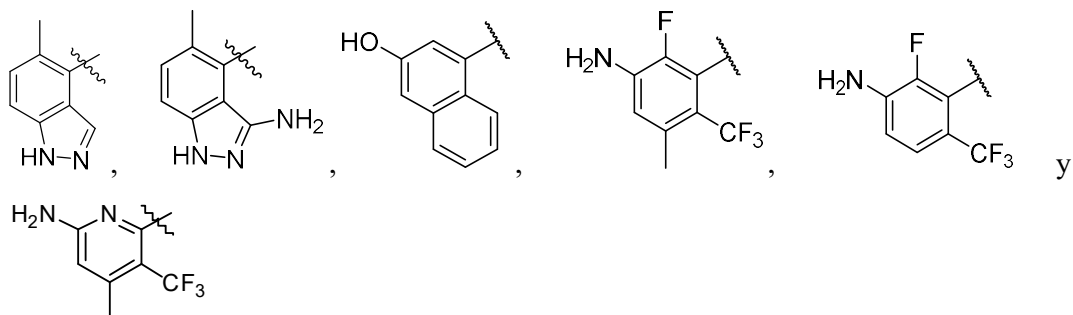
[0138] Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es fenilo o piridinilo sustituido. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es indazolilo, isoquinolinilo, naftalenilo o benzoimidazolilo sustituido.

[0139] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

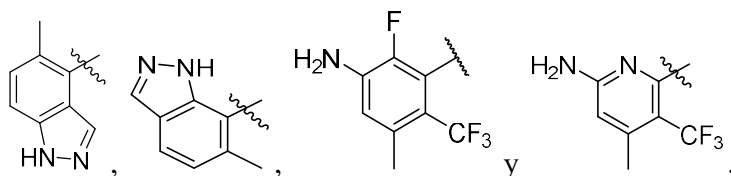


en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$ y p es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, el C_{3-6} cicloalquilo es ciclopropilo. En una forma de realización, p es 1. En otra forma

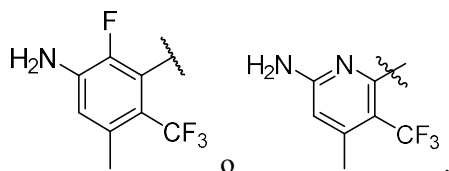




[0143] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



[0144] Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹ es:



[0145] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹ y R³, junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En una forma de realización, el cicloalquilo de 3 a 6 miembros es un ciclohexilo.

[0146] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z¹ es N; Z² es C(R¹⁰) o C(-L-R^{10a}); Z³ es N; y R¹⁰, -L y R^{10a} son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0147] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z¹ es N; Z² es C(R¹⁰); Z³ es N; y R¹⁰ es H.

farmacéutico, Z^1 es N; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es $C(R^{12})$; R^{10} es hidrógeno; y R^{12} es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0152] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es $S(O)_2$; Z^2 está ausente; y Z^3 es N.

[0153] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es O; Z^2 está ausente; y Z^3 es N.

[0154] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 está ausente; Z^3 es N; y R^9 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0155] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es N; Z^2 está ausente; Z^3 es $N(R^{11})$; y R^{11} es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0156] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es $S(O)$; Z^2 está ausente; y Z^3 es N.

[0157] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es S; Z^2 está ausente; y Z^3 es N.

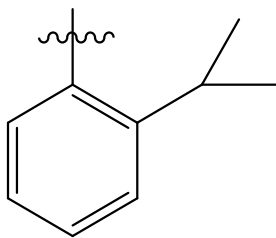
[0158] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; y Z^3 es N.

[0159] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N; y R^9 es arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo.

[0160] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^9 es un arilo sustituido con un C_3 alquilo. En una forma de realización

del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^9 es fenilo sustituido con isopropilo.

[0161] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^9 es



[0162] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^{10} es oxo.

[0163] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; y R^3 y R^8 son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0164] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); y R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo.

[0165] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); y R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo.

[0166] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; y R^3 , R^4 , R^5 y R^8 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0167] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; y R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno; y R^8 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0168] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno; y R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo. De acuerdo con dicha forma de realización, R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y metilo.

[0169] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 es $C(H)(R^6)$; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0170] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 es $C(H)(R^6)$; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son cada uno hidrógeno.

[0171] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 es $C(H)(R^6)$; Y^2 es $N(R^7)$; Y^3 es $C(R^3)$; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0172] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 es $C(H)(R^6)$; Y^2 es $N(R^7)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno; y R^7 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0173] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $N(R^7)$; Y^3 es $C(R^3)$; y R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0174] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $N(R^7)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^7 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0175] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es N ; y R^8 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

[0176] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es N ; y R^8 es hidrógeno.

[0177] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros.

[0178] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H , halo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_{1-6} alquilo y oxo.

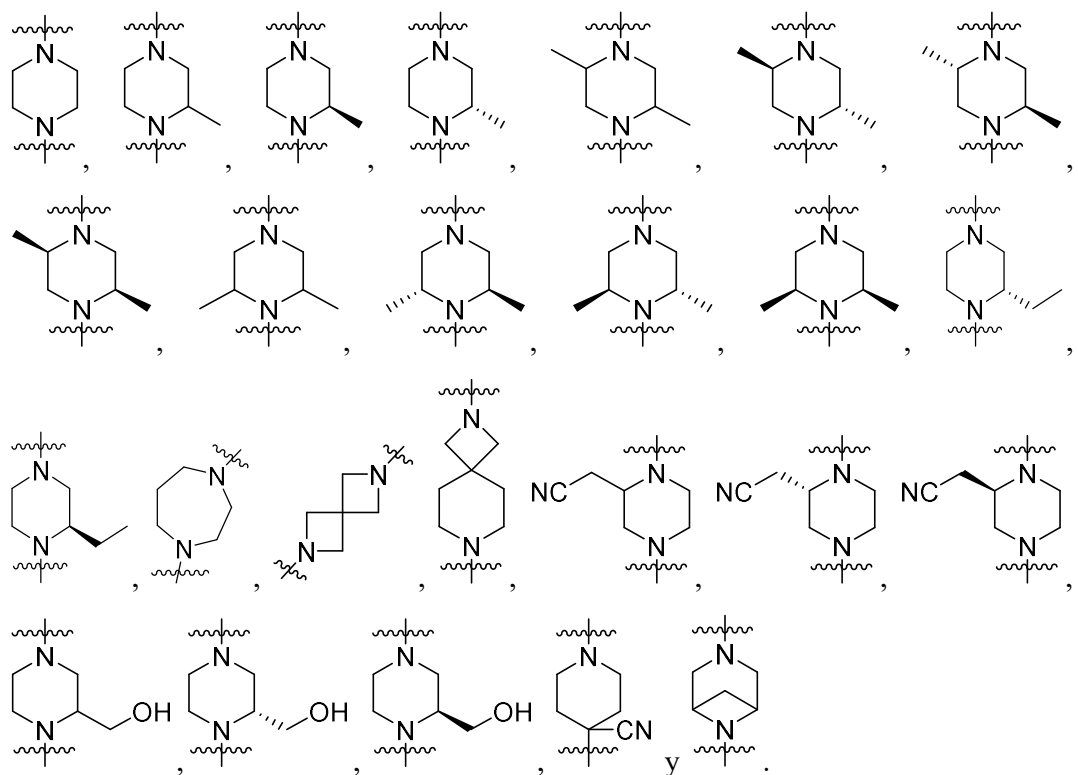
[0179] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H , C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_3 alquilo y oxo

[0180] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H , metilo, etilo, isopropilo, fenilo sustituido con isopropilo y oxo.

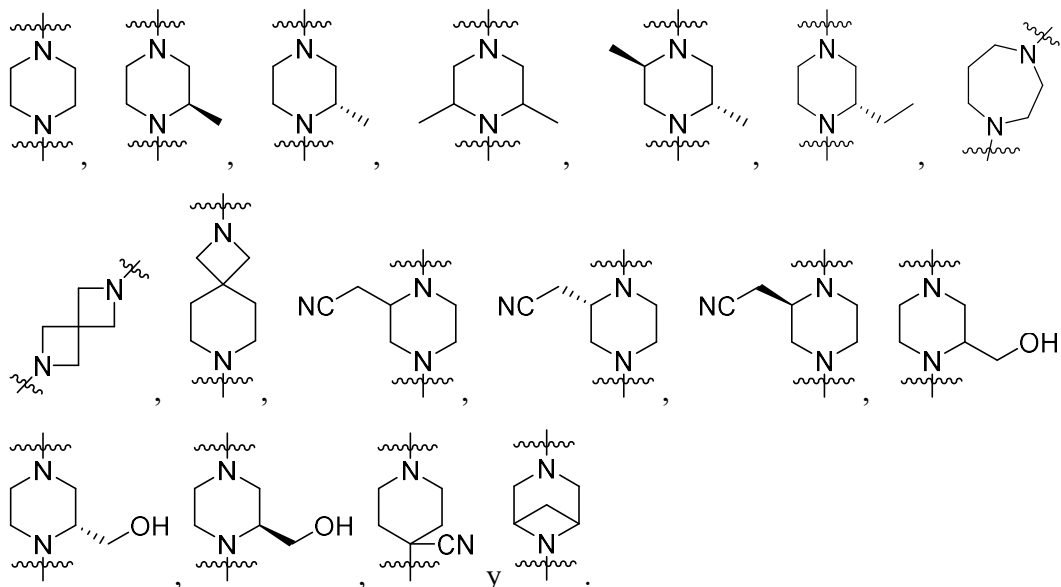
[0181] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros, que se sustituye opcionalmente

con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo y C₁₋₆ hidroxialquilo; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar un espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros.

[0182] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X se selecciona del grupo que consiste en:



[0183] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X se selecciona del grupo que consiste en:

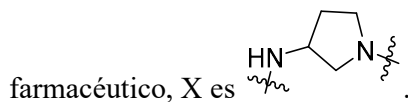


[0184] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es a piperazina, que puede ser sustituida o no sustituida. En algunas formas de realización, la piperazina se sustituye con uno o más grupos seleccionados de entre CH₃, CH₂CN, CH₂OH, CN, CF₃, CH₂CF₃ y CHF₂.

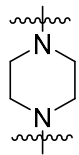
[0185] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es una homopiperazina, que puede ser sustituida o no sustituida. En algunas formas de realización, la homopiperazina se sustituye con uno o más grupos seleccionados de entre CH₃, CH₂CN, CH₂OH, CN, CF₃, CH₂CF₃ y CHF₂.

[0186] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es heterociclilamino de 4 a 7 miembros.

[0187] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista



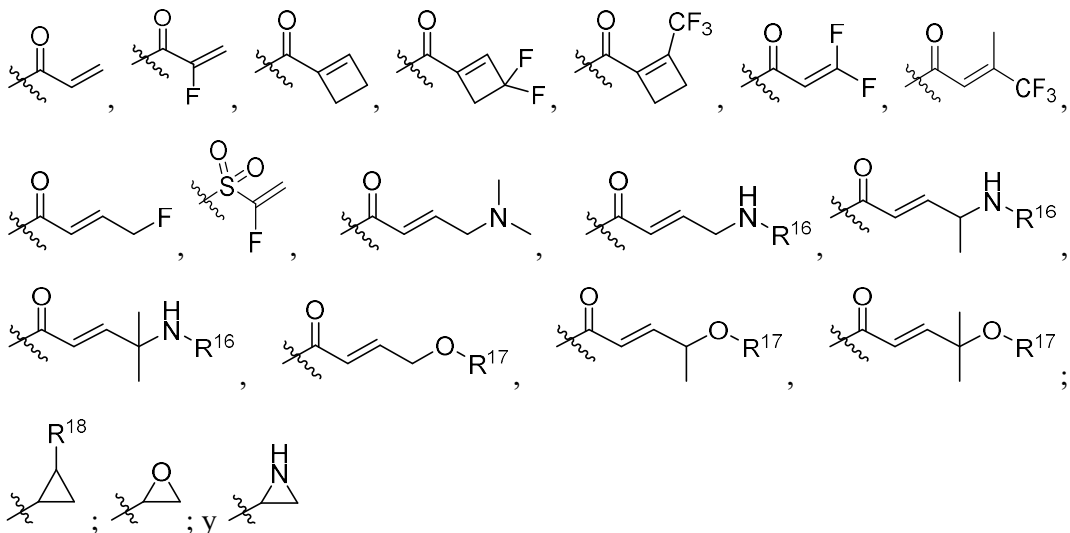
[0188] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista



farmacéutico, X es .

[0189] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, n es 0.

[0190] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



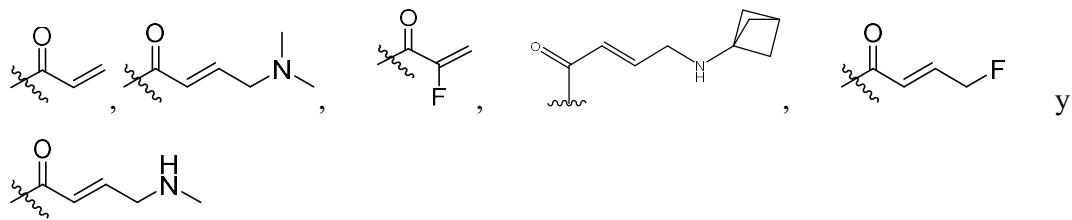
en donde:

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo y C_{3-6} cicloalquilo;

R^{17} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo; y

R^{18} es halo.

[0191] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

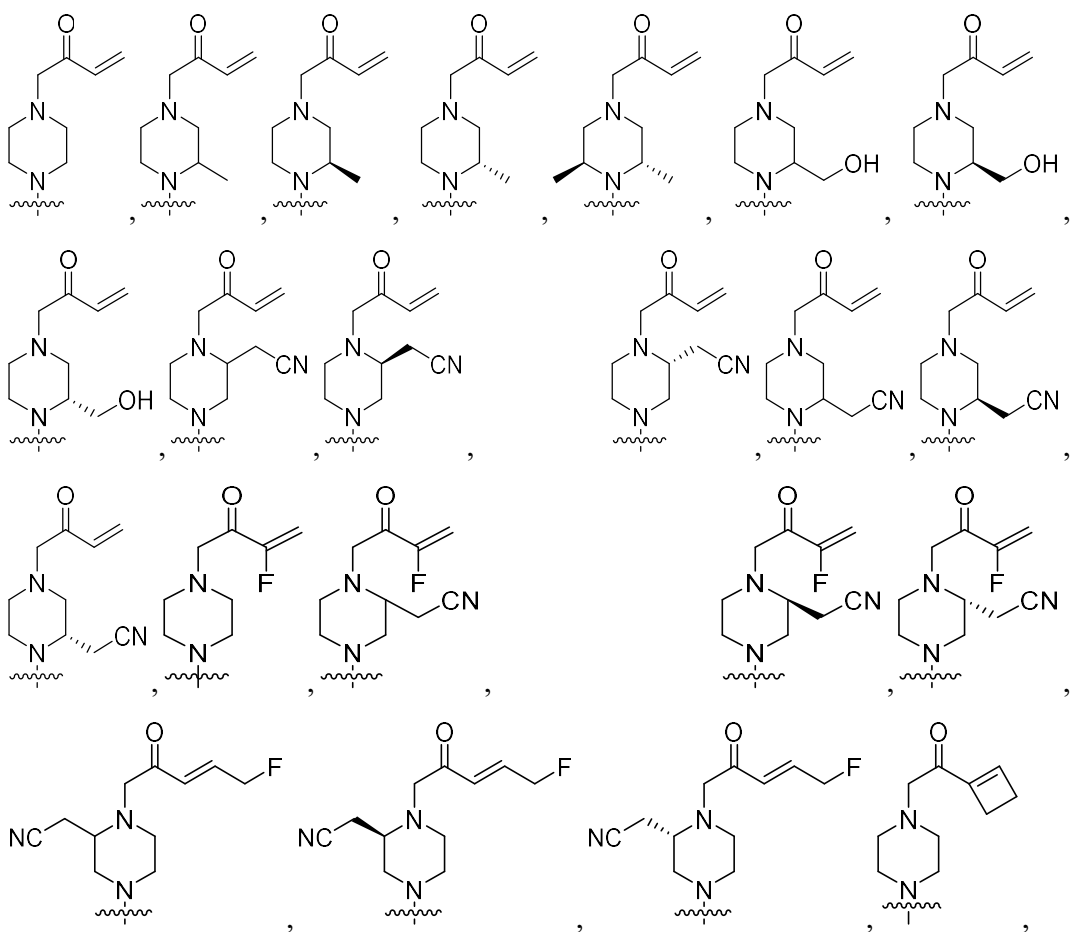


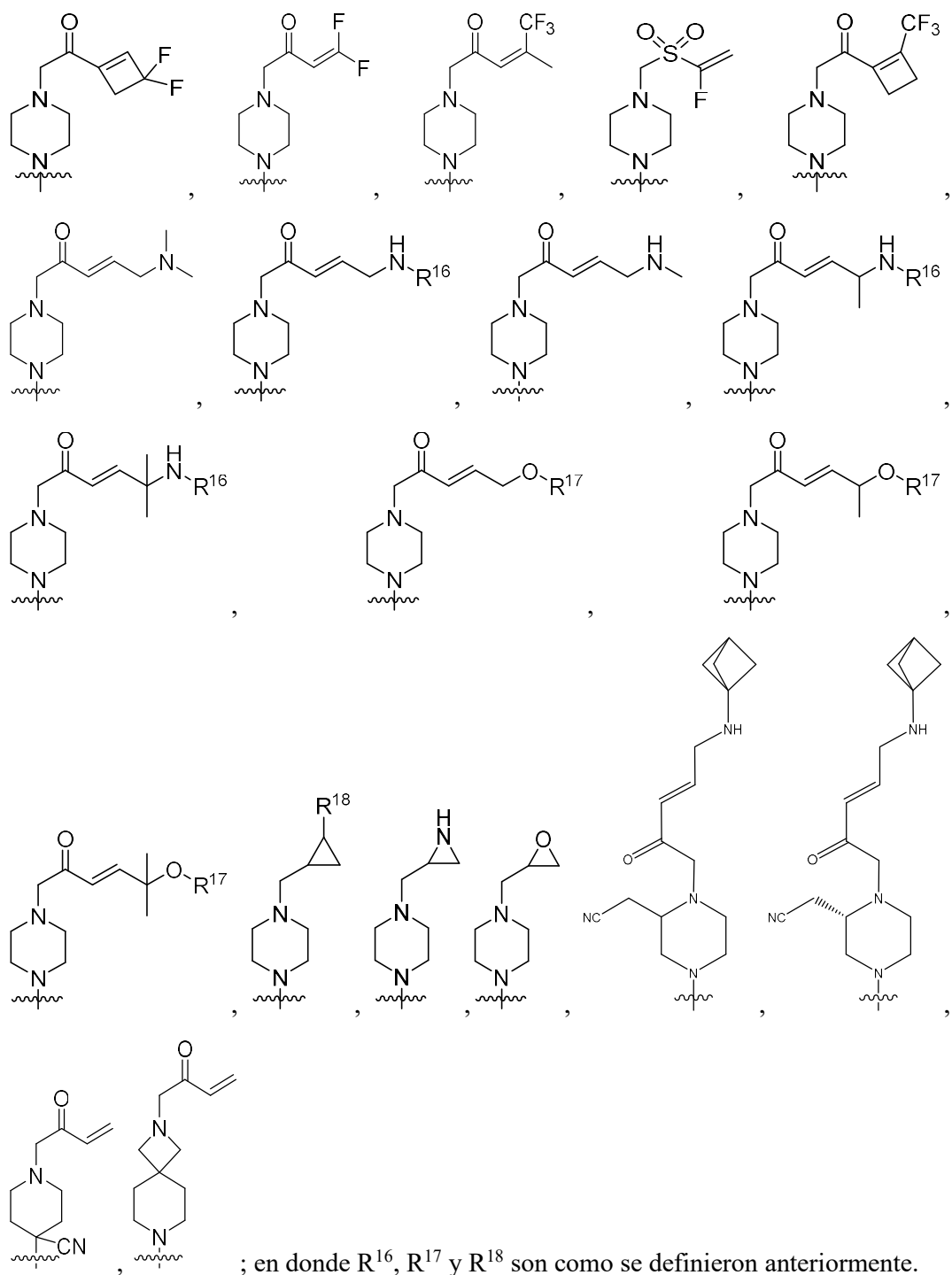
[0192] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I),

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^2 es .

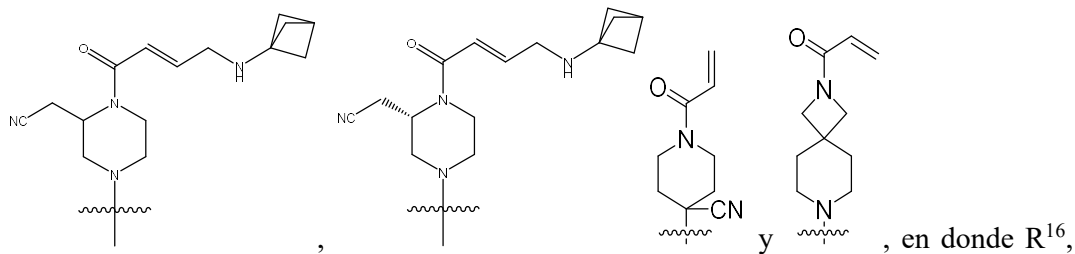
[0193] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I),

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X y R^2 se pueden seleccionar en conjunto del grupo que consiste en:



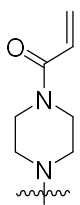


[0194] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X y R² se pueden seleccionar en conjunto del grupo que consiste en:



R^{17} y R^{18} son como se definieron anteriormente.

[0195] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X y R^2 pueden ser en conjunto:



[0196] De acuerdo con algunas formas de realización, R^{16} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo y C_{3-6} cicloalquilo. En una forma de realización particular, R^{16} es metilo.

[0197] De acuerdo con algunas formas de realización, R^{17} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo.

[0198] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R^{14} y R^{15} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano y halo; en donde C_{1-6} alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metansulfonilo (mesilo), p-toluensulfonilo (tosilo), un grupo saliente de sulfonato de arilo o alquilo, C_{1-6} alcianoilamino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-12} dialquilamino, C_{3-6} cicloalquilamino y C_{1-6} haloalcoxi.

[0199] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^{13} y R^{14} juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos o R^{13} y R^{14} junto con los carbonos a los que cada uno está unido forman un C_{3-7} cicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo; y R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano y halo; en donde C_{1-6} alquilo se sustituye

opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: C₁₋₆ alcanoilamino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₂ dialquilamino y C₁₋₆ haloalcoxi.

[0200] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno H.

[0201] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹³ es H y uno de R¹⁴ y R¹⁵ es H y el otro de R¹⁴ y R¹⁵ es C₁ sustituido con dialquilamino y, más en particular, es C₁ sustituido con un grupo dimetilamino.

[0202] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹³ es halo y puede ser en particular F, y R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno H.

[0203] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹³ es H y uno de R¹⁴ y R¹⁵ es H y el otro de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo, en donde el C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilamino y C₃₋₆ cicloalquilamino. En una forma de realización, R¹³ es H y uno de R¹⁴ y R¹⁵ es H y el otro de R¹⁴ y R¹⁵ es C₁ alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilamino y C₃₋₆ cicloalquilamino.

[0204] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹⁹ es oxiranilo.

[0205] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹⁹ es aziridinilo.

[0206] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R¹⁹ es ciclopropilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.

[0207] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z¹ es N; Z² es C(R¹⁰) o C(-L-R^{10a}); Z³ es N; Y¹ está ausente; Y² es C(H)(R⁸); Y³ es C(R³); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; n es 0; y R³, R⁸, R¹⁰, R^{10a} y L son cada uno independientemente como se

definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III). En dicha forma de realización, Z^2 es $C(R^{10})$, y R^{10} es H. En otra de dicha forma de realización, Z^2 es $C(-L-R^{10a})$, L es O y R^{10a} es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo, en donde el heterociclilalquilo y el heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más L^d y cada L^d es independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III). En una forma de realización, cada L^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno y C_{1-6} alquilo.

[0208] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es N; Z^2 es $C(R^{10})$ o $C(-L-R^{10a})$; Z^3 es N; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; n es 0; y R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{10a} y L se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{1-6} alquilo. En dicha forma de realización, Z^2 es $C(R^{10})$, y R^{10} es H. En otra de dicha forma de realización, Z^2 es $C(-L-R^{10a})$, L es O y R^{10a} es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo, en donde el heterociclilalquilo y el heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente de manera independiente con uno o más L^d y cada L^d es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III). En una forma de realización, cada L^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno y C_{1-6} alquilo.

[0209] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R^3 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

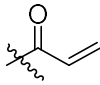
[0210] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_{1-6} alquilo y oxo.

[0211] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N ; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es N ; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III).

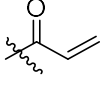
[0212] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N ; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es N ; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R^4 , R^5 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_{1-6} alquilo y oxo.

[0213] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, combinaciones particulares de R^1 , R^2 (cuando están presentes), R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Y^1 , Y^2 y n incluyen:

[0214] (i) una forma de realización en donde Z^1 es N ; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N ; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} son cada uno hidrógeno; R^1 y R^8 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente

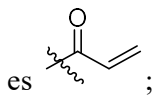
sustituido; n es 0; y R^2 es  ;

[0215] (ii) una forma de realización en donde Z^1 es N ; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N ; Y^1 es $C(H)(R^6)$; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 y R^{10} son cada uno hidrógeno; R^1 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la

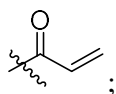
Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R^2 es  ;

[0216] (iii) una forma de realización en donde Z^1 es N ; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N ; Y^1 es $C(H)(R^6)$; Y^2 es $N(R^7)$; Y^3 es $C(R^3)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} son cada uno hidrógeno; R^1 y R^7 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I),

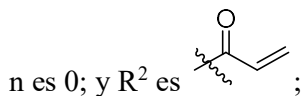
la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R²



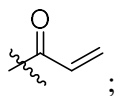
[0217] (iv) una forma de realización en donde Z¹ es N; Z² es C(R¹⁰); Z³ es N; Y¹ está ausente; Y² es N(R⁷); Y³ es C(R³); R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ son cada uno hidrógeno; R¹ y R⁷ son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R² es



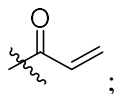
[0218] (v) una forma de realización en donde Z¹ es N; Z² es C(R¹⁰); Z³ es C(R¹²); Y¹ está ausente; Y² es C(H)(R⁸); Y³ es C(R³); R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ son cada uno hidrógeno; R¹, R⁸ y R¹² son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros;



[0219] (vi) una forma de realización en donde Z¹ es S(O)₂; Z² está ausente; Z³ es N; Y¹ está ausente; Y² es C(H)(R⁸); Y³ es C(R³); R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; R¹ y R⁸ se definen cada uno anteriormente de manera independiente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R² es



[0220] (vii) una forma de realización en donde Z¹ es O; Z² está ausente; Z³ es N; Y¹ está ausente; Y² es C(H)(R⁸); Y³ es C(R³); R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; R¹ y R⁸ son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R² es



[0221] (viii) una forma de realización en donde Z¹ es N(R⁹); Z² está ausente; Z³ es N; Y¹ está ausente; Y² es C(H)(R⁸); Y³ es C(R³); R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; R¹, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la

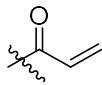
Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros;

n es 0; y R^2 es  ;

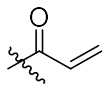
[0222] (ix) una forma de realización en donde Z^1 es N; Z^2 está ausente; Z^3 es N(R^{11}); Y^1 está ausente; Y^2 es C(H)(R^8); Y^3 es C(R^3); R^3 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; R^1 , R^8 y R^{11} son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y

R^2 es  ;

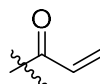
[0223] (x) una forma de realización en donde Z^1 es S(O); Z^2 está ausente; Z^3 es N; Y^1 está ausente; Y^2 es C(H)(R^8); Y^3 es C(R^3); R^3 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; R^1 y R^8 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R^2 es

 ;

[0224] (xi) una forma de realización en donde Z^1 es S; Z^2 está ausente; Z^3 es N; Y^1 está ausente; Y^2 es C(H)(R^8); Y^3 es C(R^3); R^3 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; R^1 y R^8 son cada uno independientemente como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; n es 0; y R^2 es

 ;

[0225] (xii) una forma de realización en donde Z^1 es N(R^9); Z^2 es C(R^{10}); Z^3 es N; Y^1 está ausente; Y^2 es C(H)(R^8); Y^3 es C(R^3); R^3 , R^4 , R^5 y R^8 son cada uno hidrógeno; R^1 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); R^9 es un arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo; R^{10} es oxo; X es un heterociclilo de 4 a 7

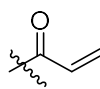
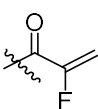
miembros; n es 0; y R^2 es  ;

[0226] (xiii) una forma de realización en donde Z^1 es N(R^9); Z^2 es C(R^{10}); Z^3 es N; Y^1 está ausente; Y^2 es C(H)(R^8); Y^3 es N; R^4 , R^5 y R^8 son cada uno hidrógeno; R^1 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); R^9 es un

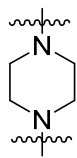
arilo sustituido con un C₁₋₆ alquilo; R¹⁰ es oxo; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros;

n es 0; y R² es  ; y

[0227] (ix) una forma de realización en donde Z¹ es N; Z² es C(-L-R^{10a}); Z³ es N; Y¹ está ausente; Y² es C(H)(R⁸); Y³ es C(R³); R³, R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H y C₁₋₆ alquilo; R¹ es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); L es O; R^{10a} es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo, en donde el heterociclilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente de manera independiente con uno o más L^d; L^d es como se definió anteriormente para la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III); X es un

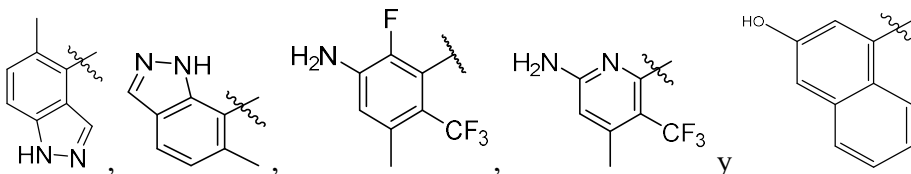
heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; n es 0; y R² es  o .

[0228] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, las combinaciones particulares de R¹, R² (cuando están presentes), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X, Z¹, Z², Z³, Y¹, Y² y n incluyen cualquiera de las

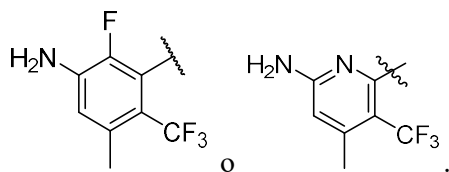


formas de realización (i) – (ix), en donde X es .

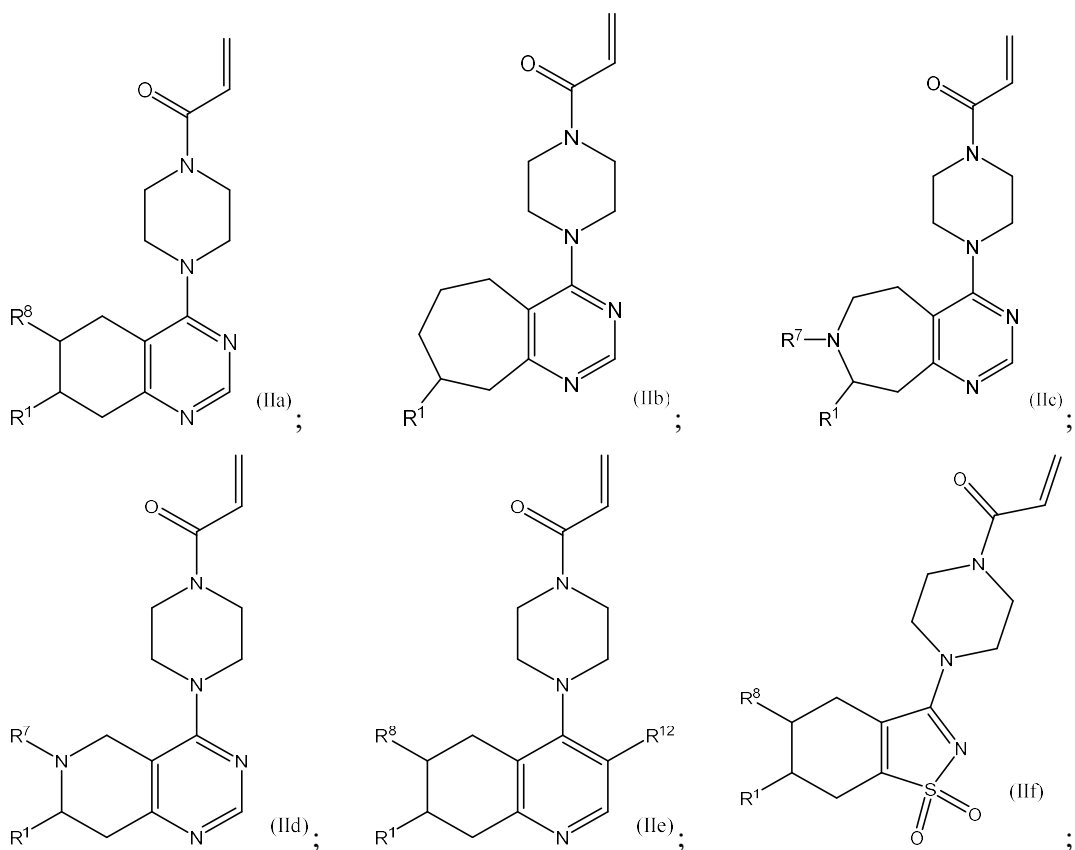
[0229] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, las combinaciones particulares de R¹, R² (cuando están presentes), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X, Z¹, Z², Z³, Y¹, Y² y n incluyen cualquiera de las formas de realización (i) – (ix), en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

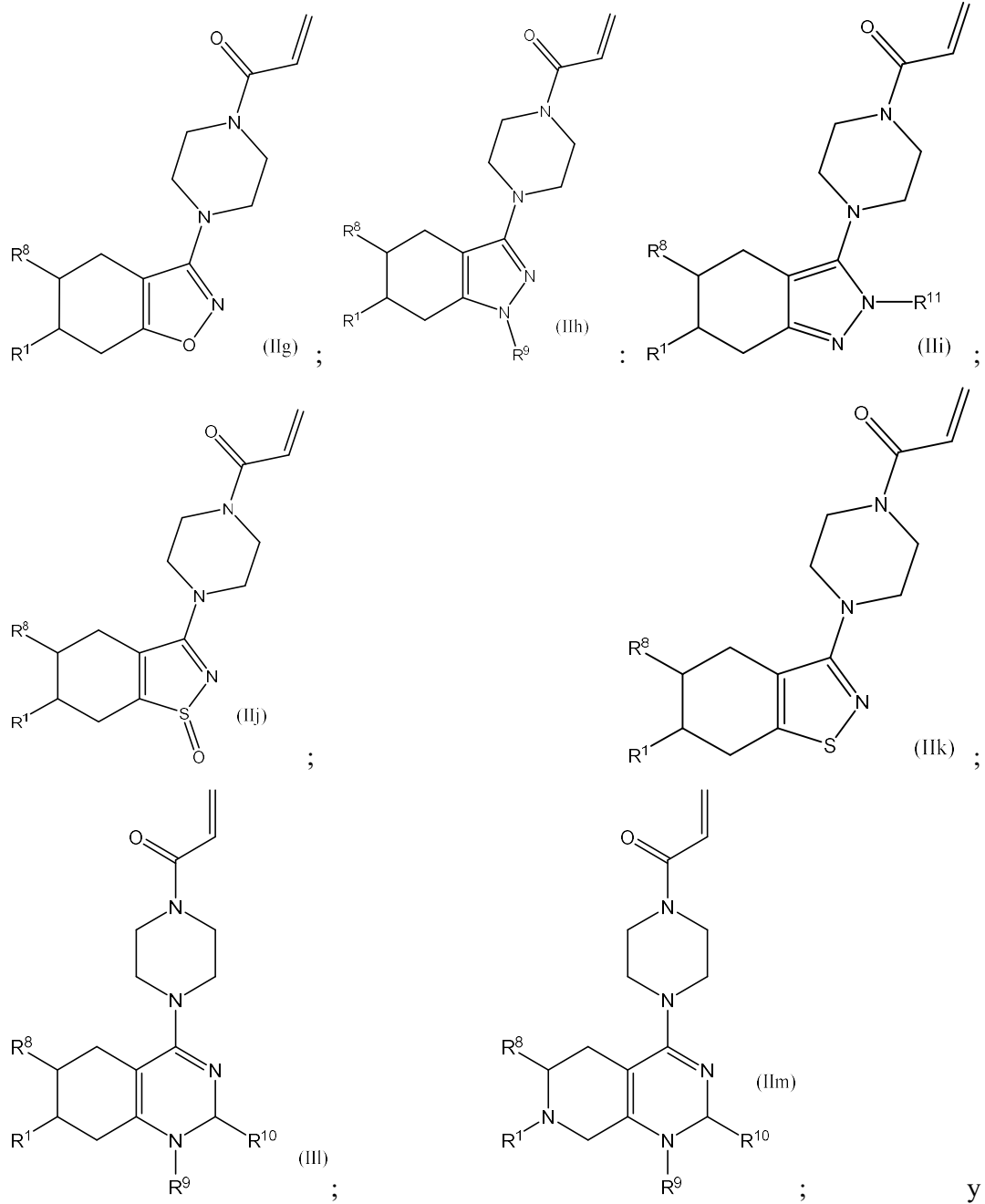


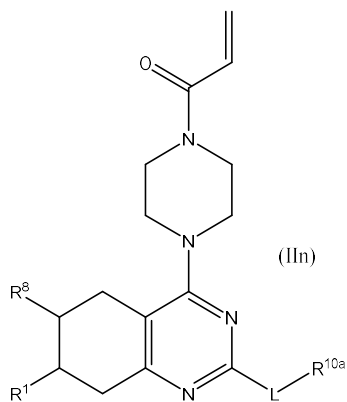
[0230] Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es:



[0231] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

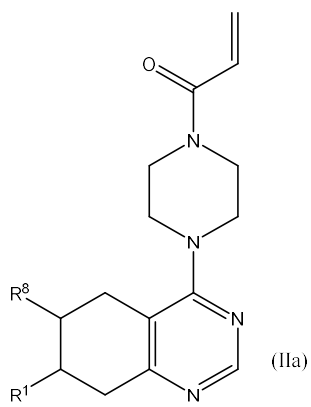






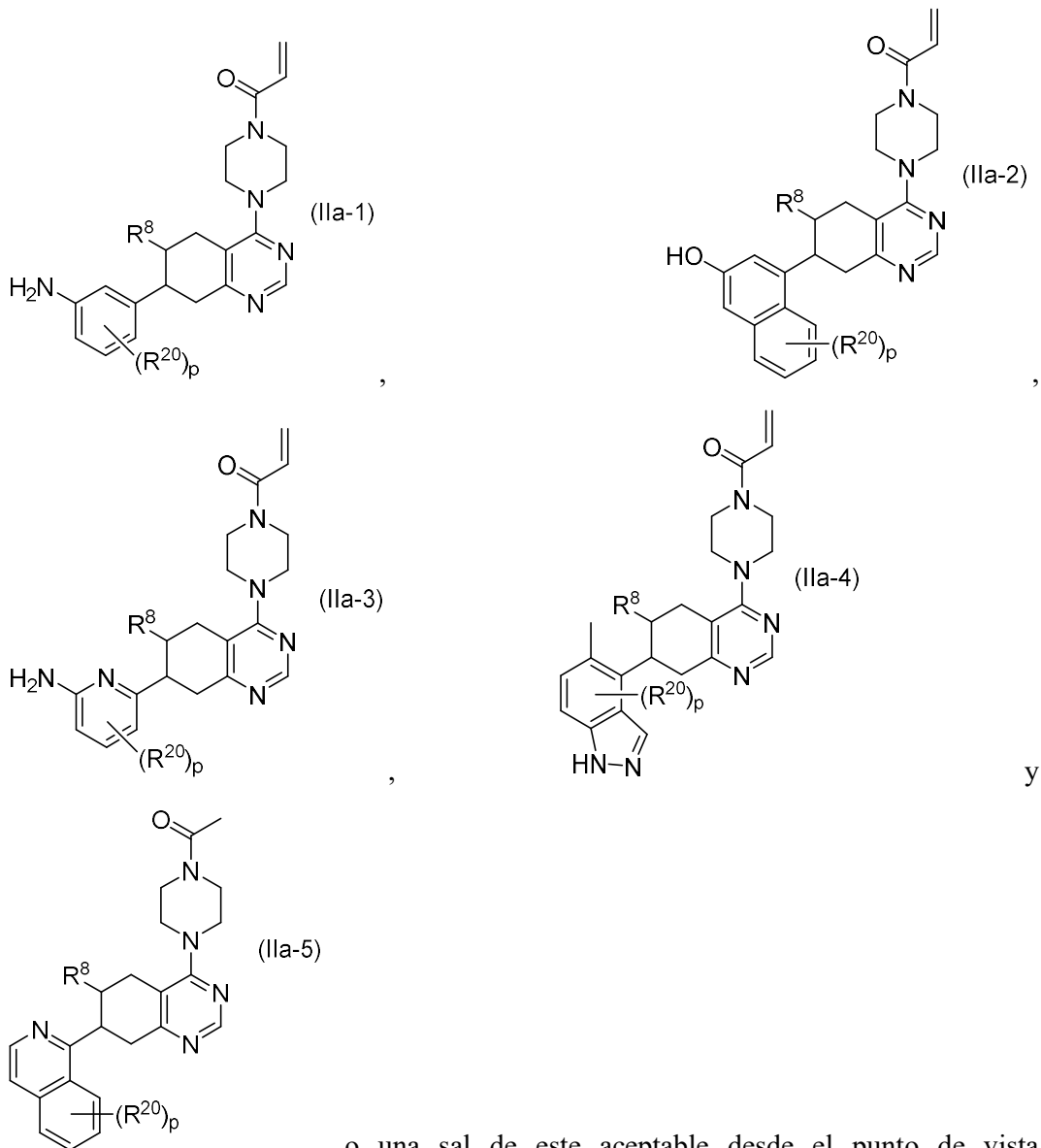
; o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^{12} y L son cada uno independientemente como se define anteriormente para la Fórmula (I).

[0232] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), en donde el compuesto tiene la Fórmula (IIa):



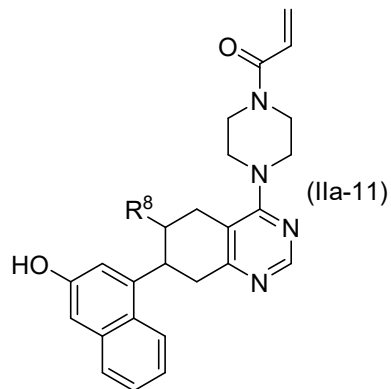
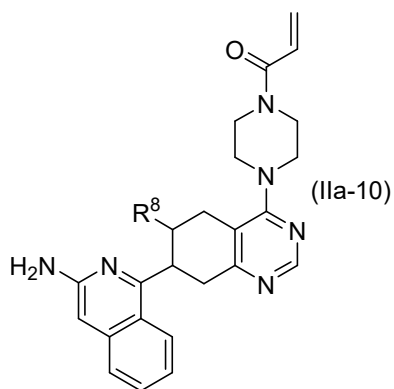
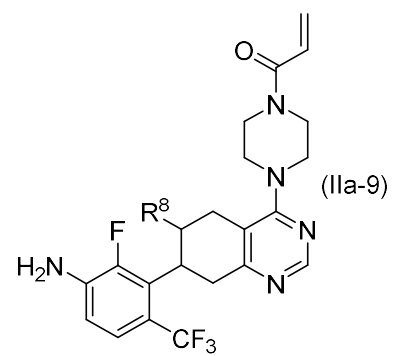
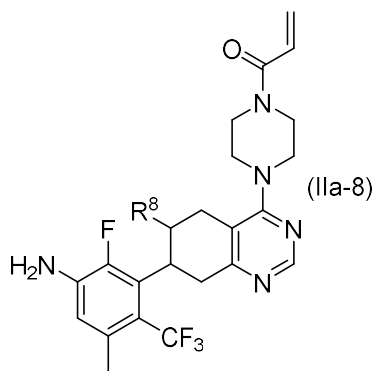
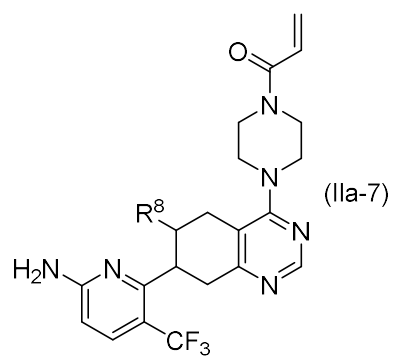
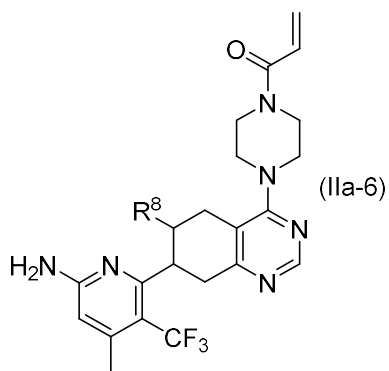
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 y R^8 son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0233] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto de la Fórmula (IIa) tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



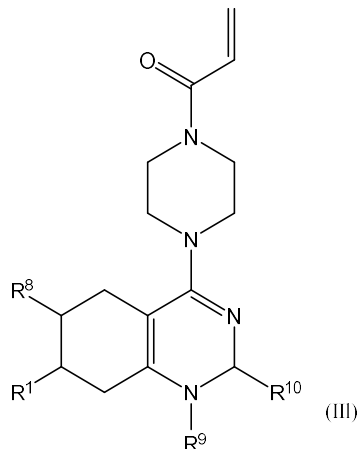
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$; cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y R^8 es como se definió anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0234] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto de la Fórmula (IIa) tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



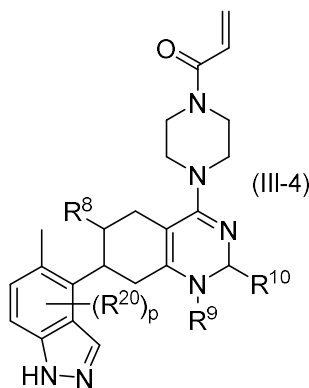
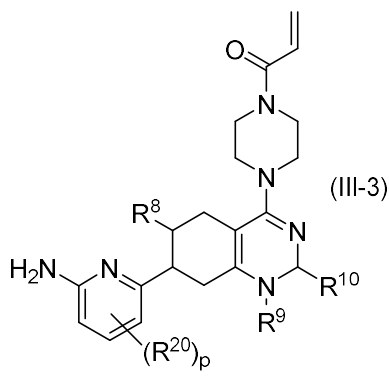
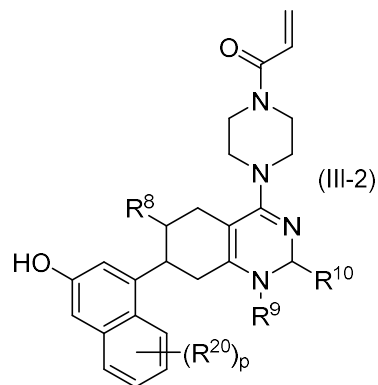
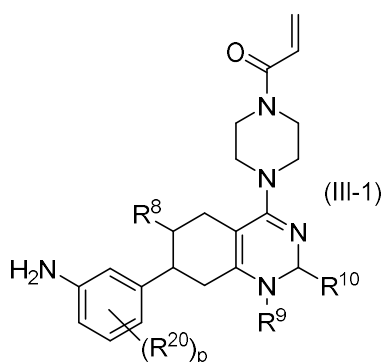
y o una sal de este
aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 es como se definió
anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

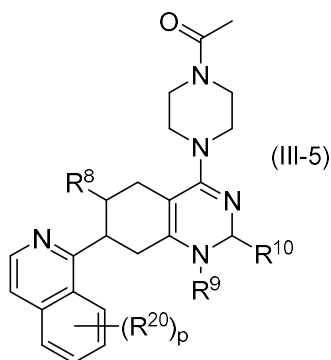
[0235] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula



(II), en donde el compuesto tiene la Fórmula (III): , o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

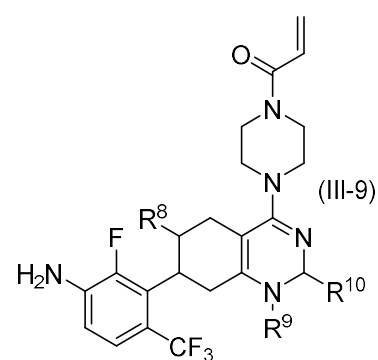
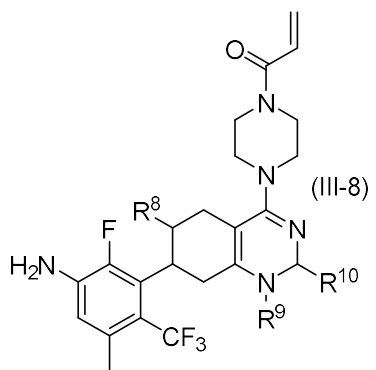
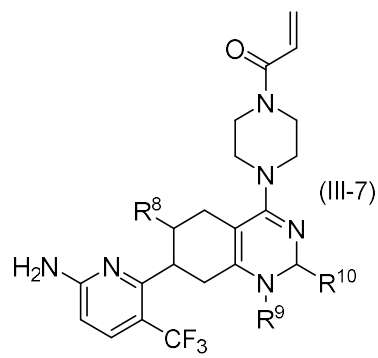
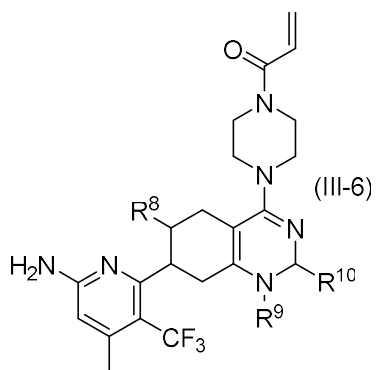
[0236] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto de la Fórmula (III) tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

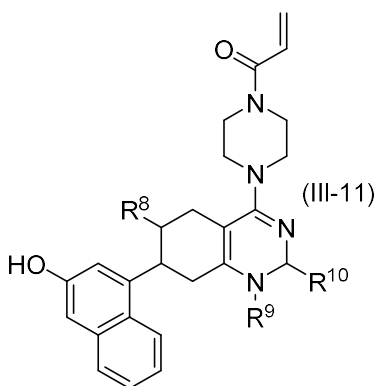
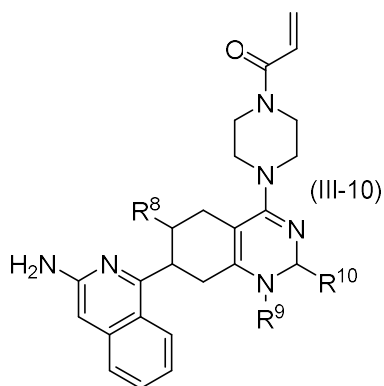




o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{20} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y R^8 , R^9 y R^{10} son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0237] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto de la Fórmula (III) tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



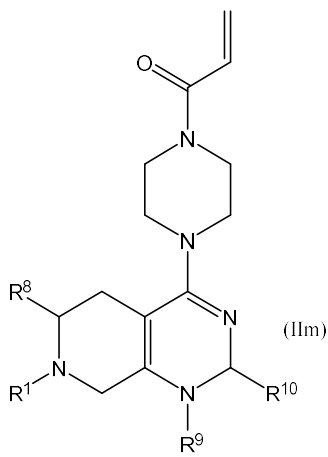


y

o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en donde R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

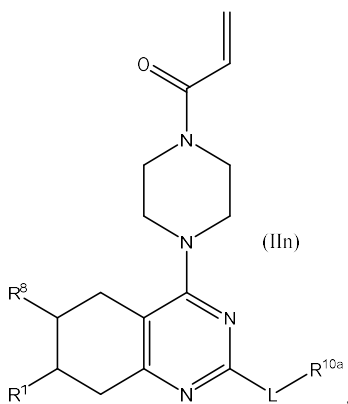
[0238] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto tiene la Fórmula (IIm):



,

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

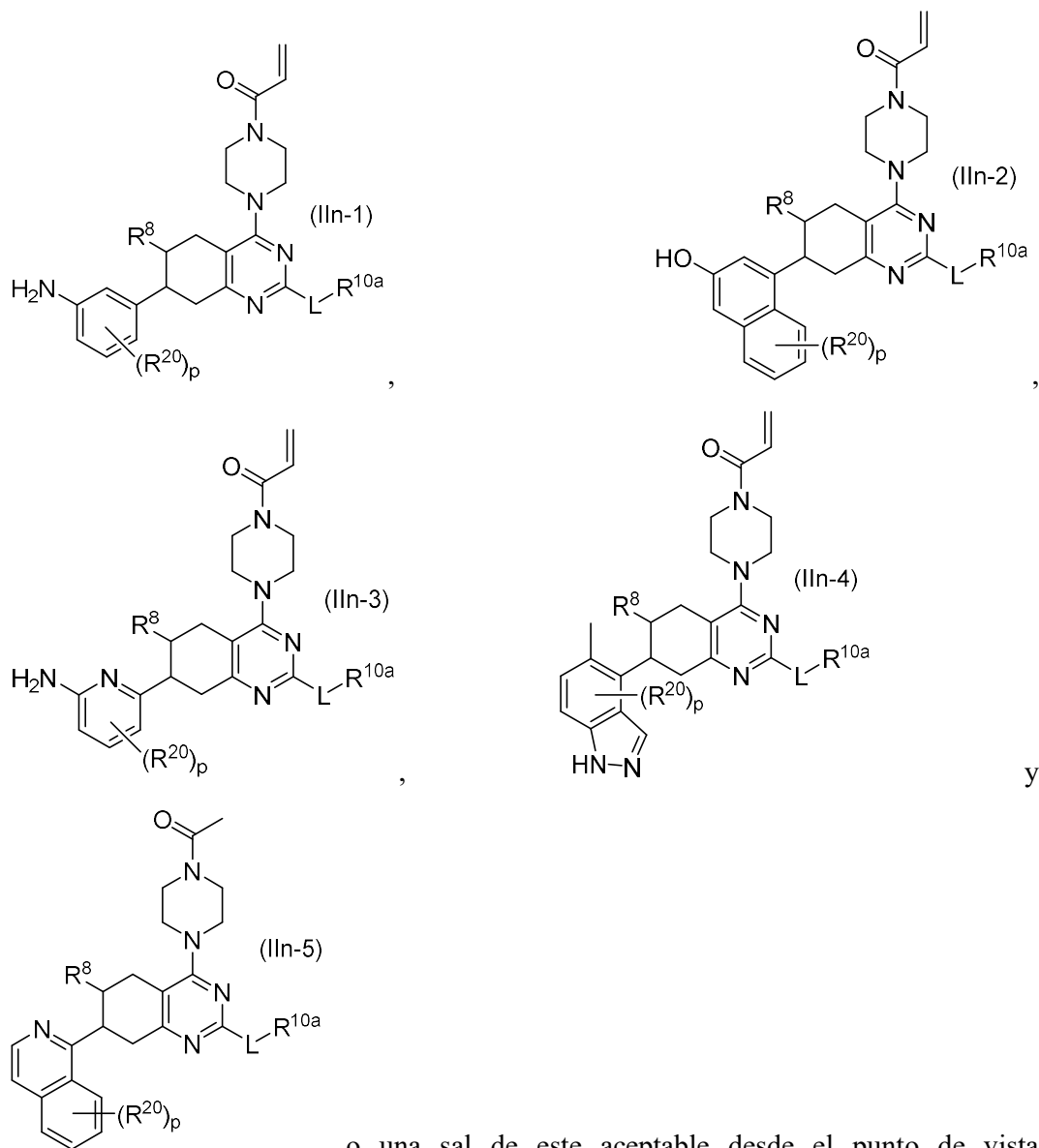
[0239] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto tiene la Fórmula (IIIn):



,

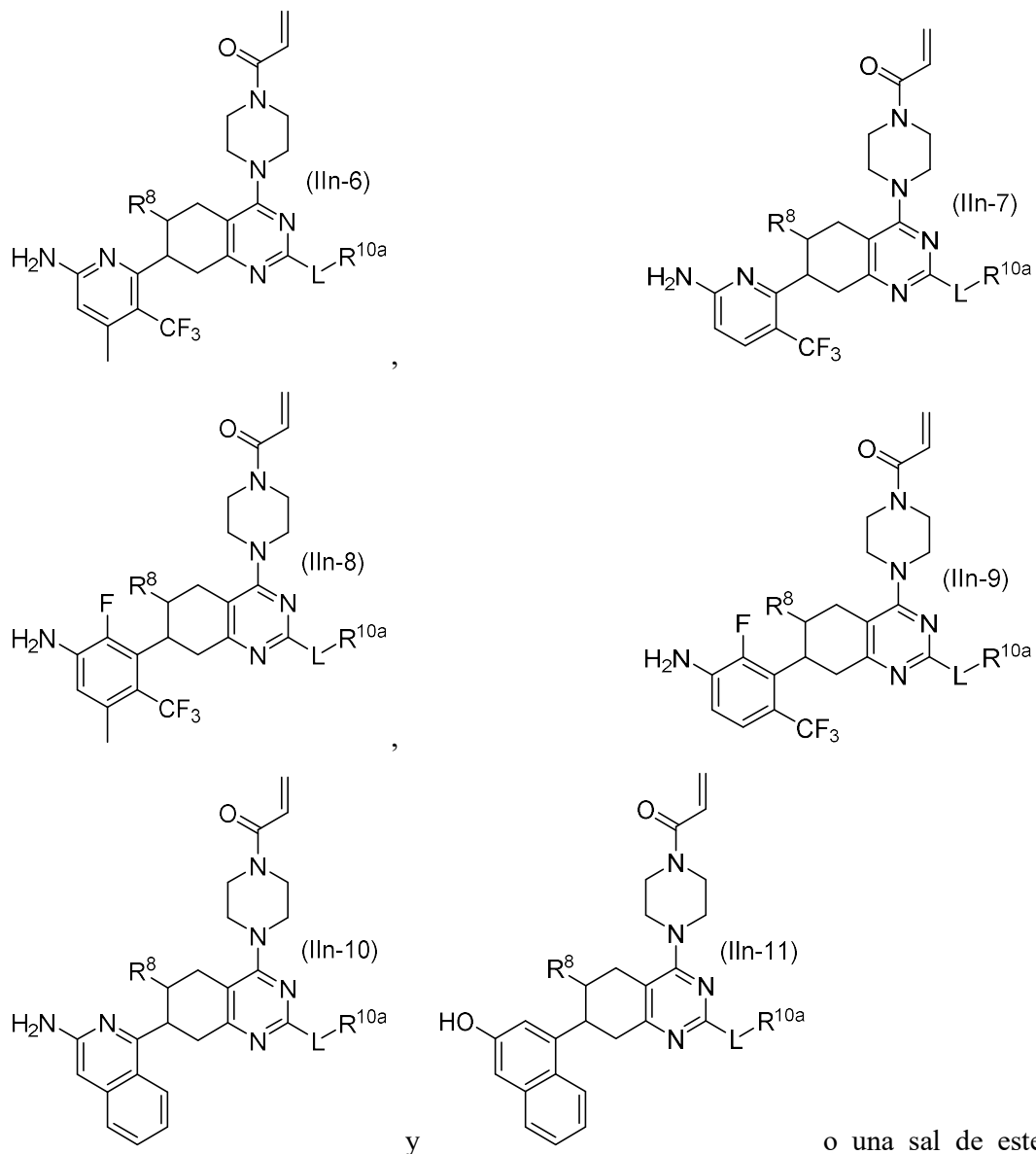
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 , R^8 , L y R^{10a} son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0240] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto de la Fórmula (IIIn) tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$; cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y R^8 , L y R^{10a} son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0241] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto de la Fórmula (II_n) tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en donde R^8 , L y R^{10a} son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

[0242] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto tiene la Fórmula (II_a), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo.

[0243] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IIa), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo e isopropilo.

[0244] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto tiene la Fórmula (III), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y metilo; R^9 es arilo sustituido con C_{1-6} alquilo; y R^{10} es oxo.

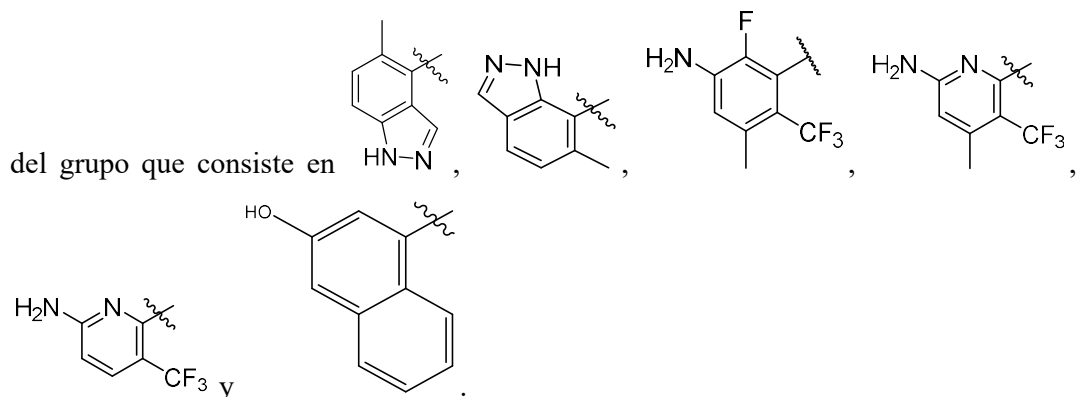
[0245] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto tiene la Fórmula (III), en donde R^8 es hidrógeno; R^9 es arilo sustituido con C_{1-6} alquilo; y R^{10} es oxo.

[0246] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IIIm), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y metilo; R^9 es arilo sustituido con C_{1-6} alquilo; y R^{10} es oxo.

[0247] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IIIm), en donde R^8 es hidrógeno; R^9 es arilo sustituido con C_{1-6} alquilo; y R^{10} es oxo.

[0248] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IIIn), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} alquilo; L es O; R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en heterociclilalquilo y heteroarilalquilo, en donde cada heterocicliolalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más L^d ; y cada L^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno y C_{1-6} alquilo.

[0249] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), el compuesto tiene la Fórmula (IIa), (III), (IIIm) o (IIIn) en donde R^1 se selecciona

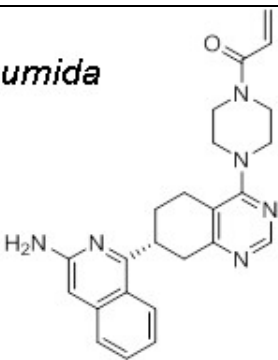
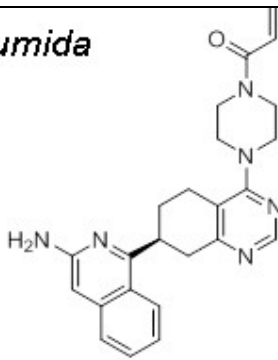
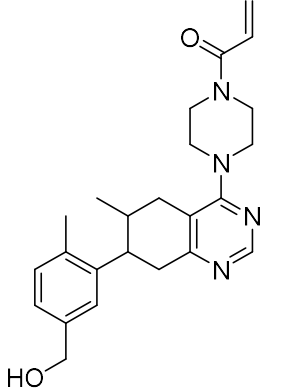
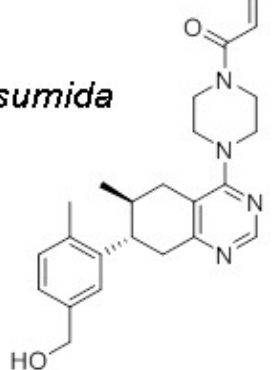


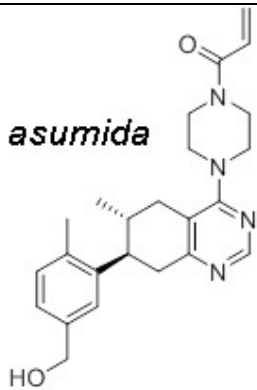
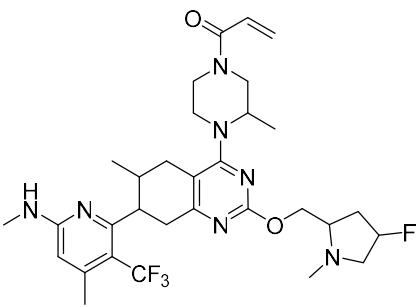
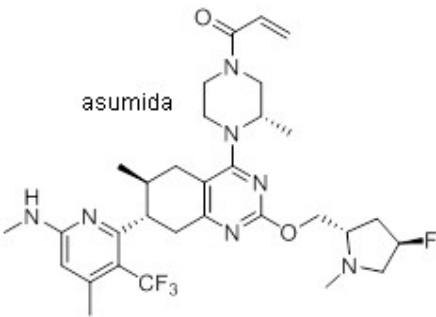
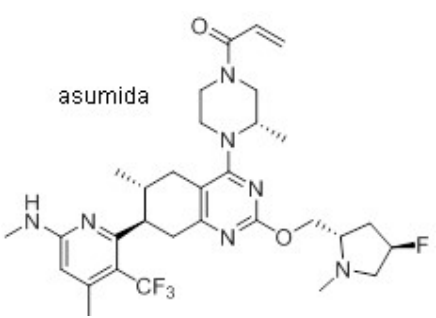
[0250] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1, que se muestran a continuación o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

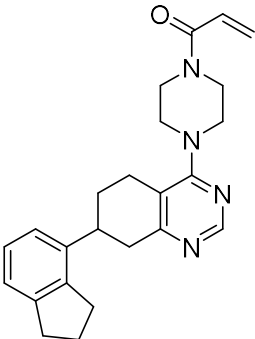
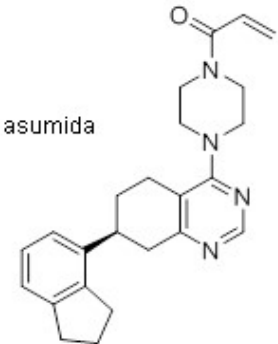
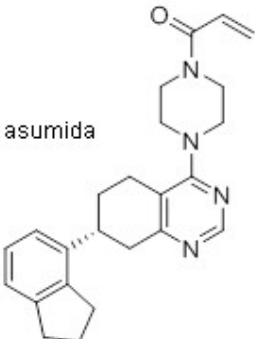
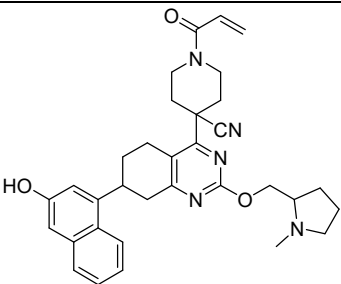
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la presente divulgación. Las sales de dichos compuestos también se contemplan. Ver la sección de Ejemplos para la preparación de dichos compuestos. Los compuestos que no tienen detalles de preparación descritos explícitamente en los Ejemplos se pueden preparar mediante la modificación de los detalles de preparación para otros compuestos proporcionados en la presente, con el uso de métodos conocidos por lo general en el estado de la técnica.

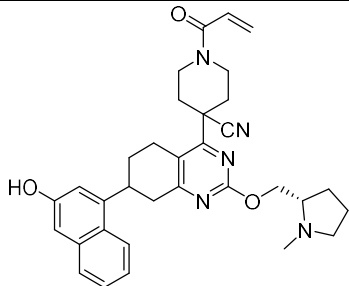
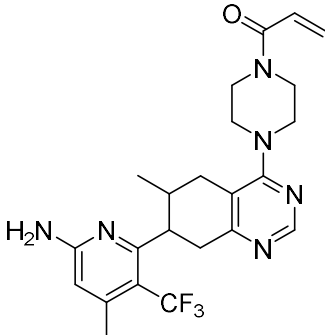
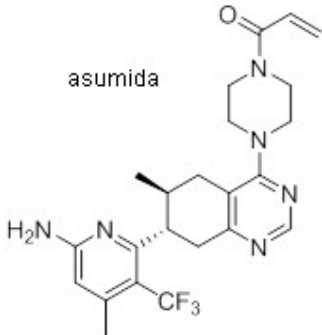
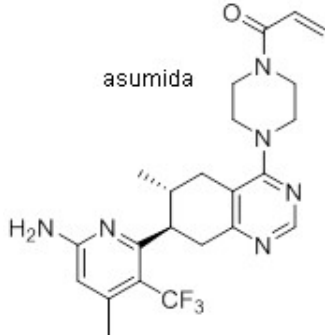
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
1		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	>50 >50	461,2

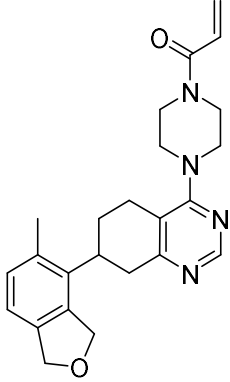
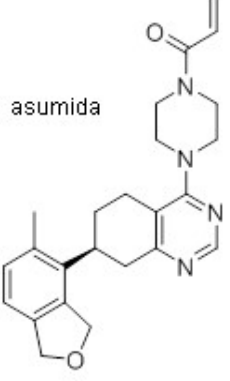
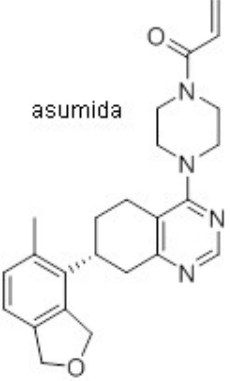
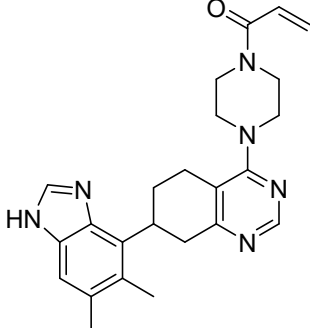
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
1a		1-(4-(((6R,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
1b		1-(4-(((6S,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
2	<i>racémica</i> 	1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,84	403,2
3		1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	>50 0,71	415,0

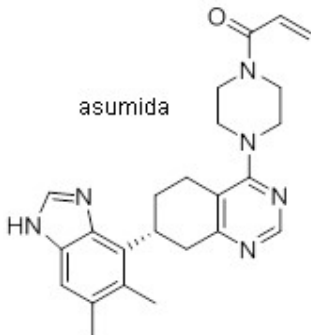
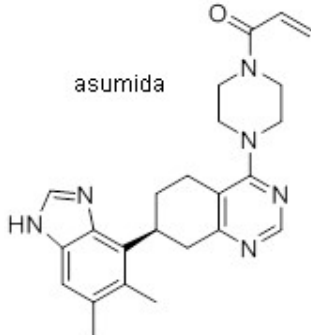
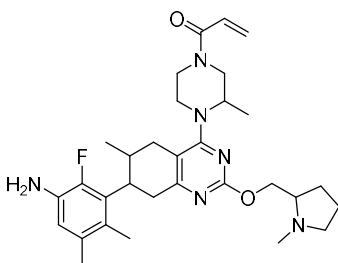
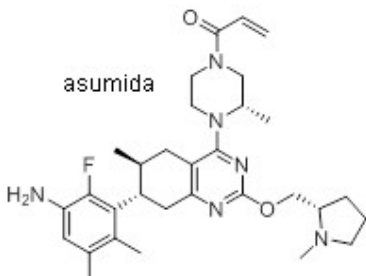
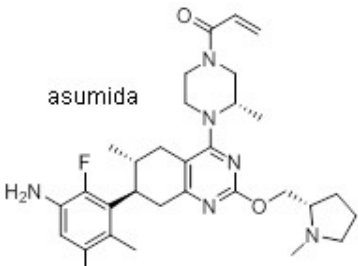
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
3a	<i>asumida</i> 	(R)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona		
3b	<i>asumida</i> 	(S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona		
4		1-(4-(7-(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona	>50 0,39	407,2
4a	<i>asumida</i> 	1-(4-((6S,7S)-7-(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona		

# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
4b	 <i>asumida</i>	1-[4-[(6R,7R)-7-[5-(hidroximetil)-2-metil-fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
5		1-(4-(2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	>20 0,045	620,3
5a	 <i>asumida</i>	1-[(3S)-4-[(6S,7S)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
5b	 <i>asumida</i>	1-[(3S)-4-[(6R,7R)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

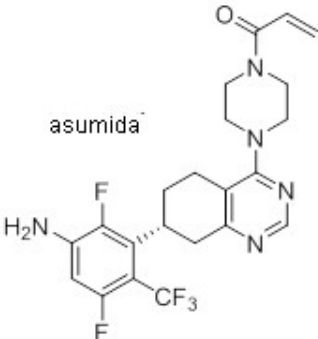
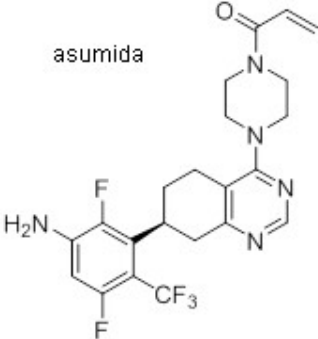
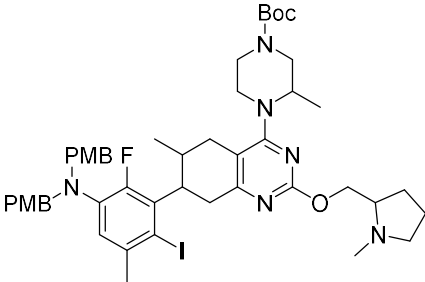
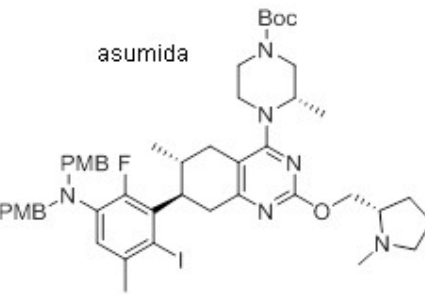
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
6		1-(4-(7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2,3 >50	389,2
6a		1-[4-[(7S)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
6b		1-[4-[(7R)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
7		1-acriloil-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo	0,087	552,3

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
7a		4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo		
8		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	3,5 0,045	461,2
8a		1-[4-[(6S,7S)-7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
8b		1-[4-[(6R,7R)-7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
9		1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	4,2 >50	405,2
9a	asumida 	(S)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
9b	asumida 	(R)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
10		1-(4-(7-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	19 0,27	417,3

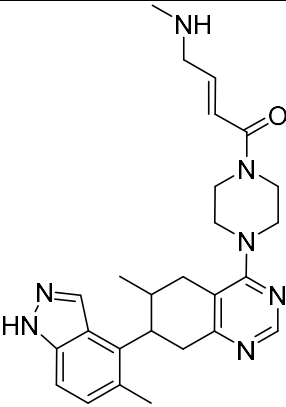
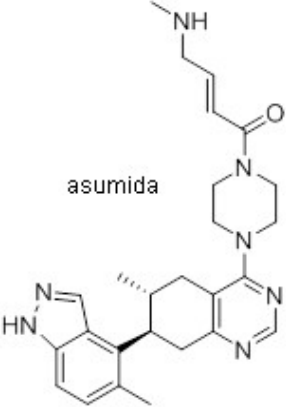
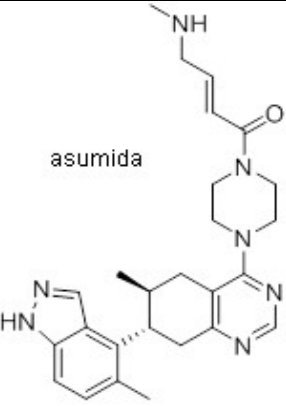
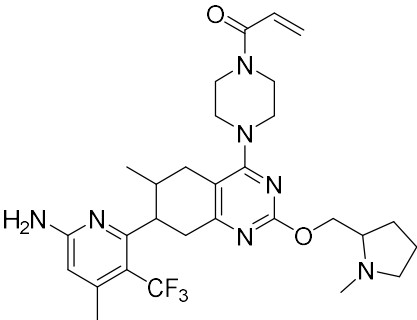
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
10a		1-[4-[(7R)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
10b		1-[4-[(7S)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
11		1-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetilfenil)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	1,3 <0,01	551,4
11a		1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
11b		1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

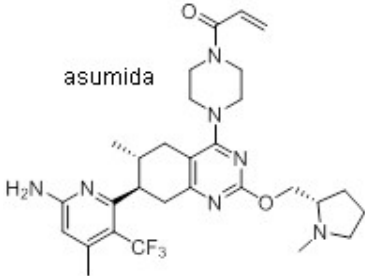
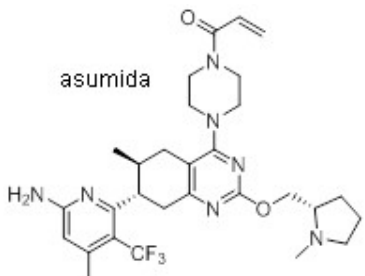
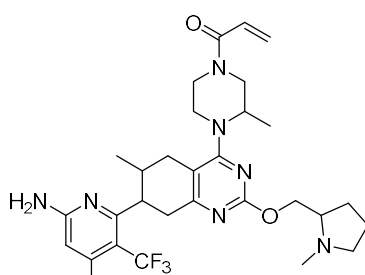
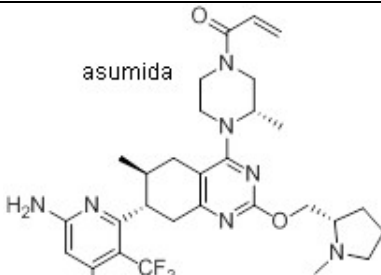
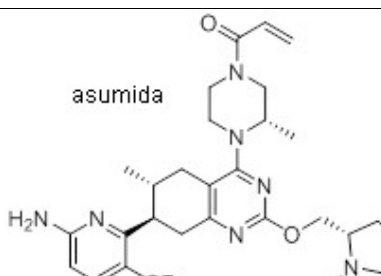
# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
12		1-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,61 <0,01	605,4
12a		1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
12b		1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
13		1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2 0,084	468,2

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
13a	 asumida	(R)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
13b	 asumida	(S)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
14		ter-butyl 4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato	>50 >50	949,4
14a	 asumida	ter-butyl(S)-4-(((6R,7R)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato		

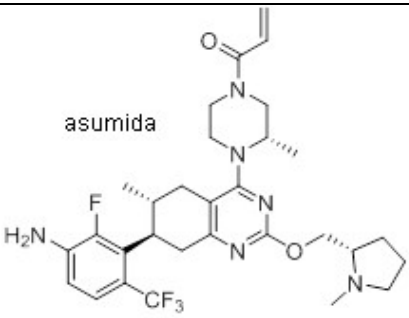
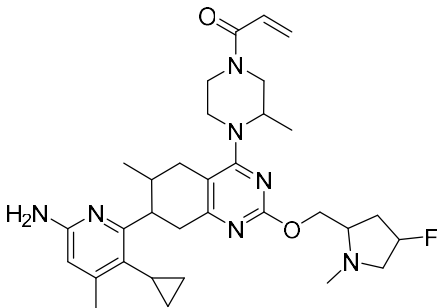
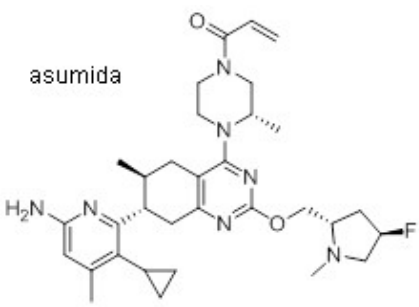
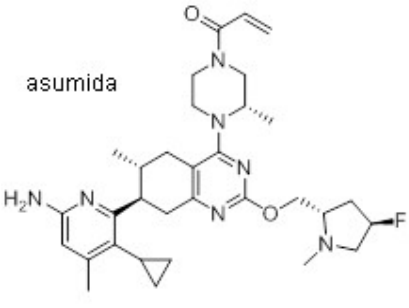
# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
14b		ter-butyl(S)-4-((6S,7S)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato		
15		1-(4-(6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,068 8,6	417,2
15a		1-[4-[(6R,7R)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
15b		1-[4-[(6S,7S)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
16		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,12	457,3
17		1-[4-[7-(6-metil-1H-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona	0,7	403,3
18		1-(4-(6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,024	530,5
18a		1-(4-(6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
19		(E)-1-(4-(6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona	0,93 >30	460,2
19a		(E)-1-(4-((6R,7R)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona		
19b		(E)-1-(4-((6S,7S)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona		
20		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<0,01 1,4	574,3

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
20a	 asumida	1-(4-(((6R,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
20b	 asumida	1-(4-(((6S,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
21		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	1,1 <0,01	588,4
21a	 asumida	1-(((S)-4-(((6S,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
21b	 asumida	1-(((S)-4-(((6R,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

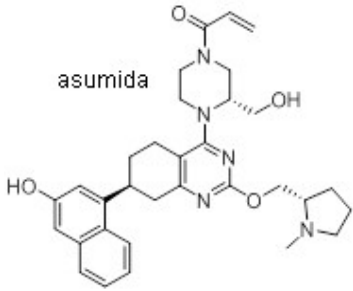
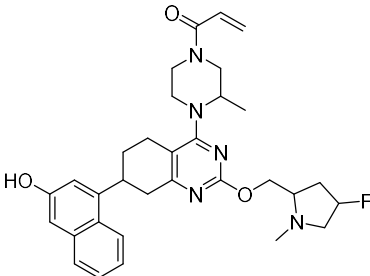
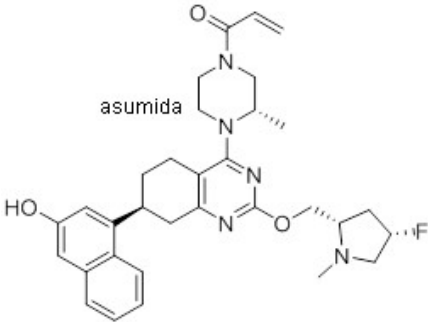
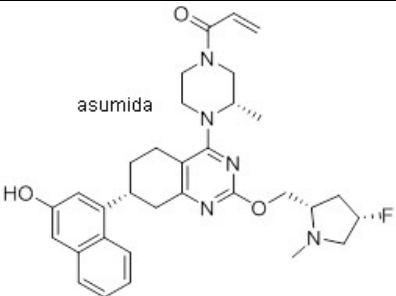
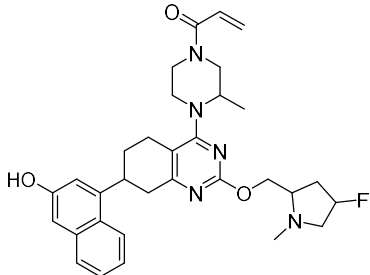
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
22		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,02 <0,01	556,3
22a		1-((S)-4-(((6S,7S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
22b		1-((S)-4-(((6R,7R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
23		1-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,72 <0,01	591,2
23a		1-((S)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
23b		1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
24		1-(4-(7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	>50 0,021	578,4
24a		1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
24b		1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

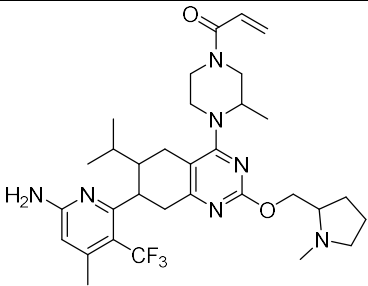
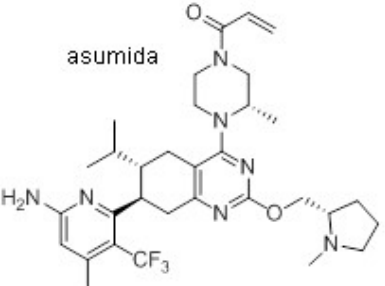
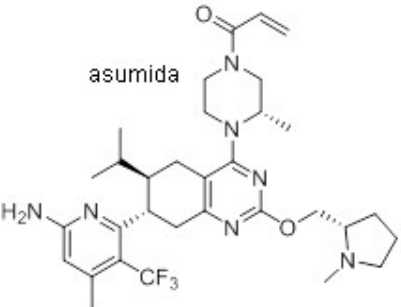
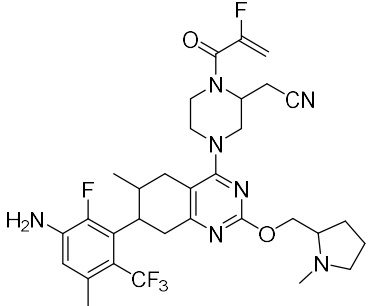
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
25		1-(4-(2'-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	5,4	454,6
25a		(S)-1-(4-(2'-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
26		1-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona	0,27 0,18 4,8	447,2
26a		(S)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
26b		(R)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
27		1-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,089 3	464,2
27a		1-[4-[(7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
27b		1-[4-[(7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

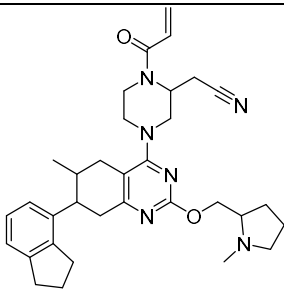
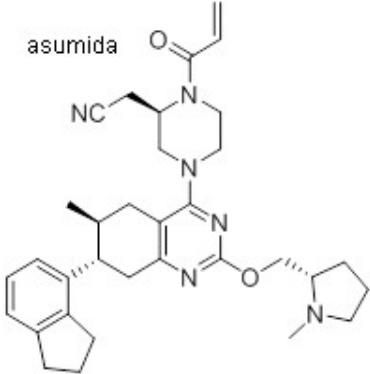
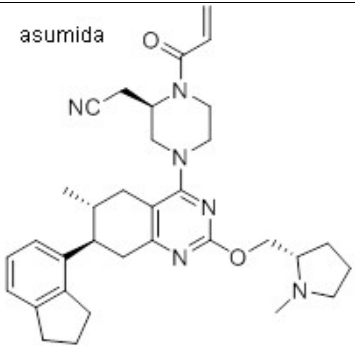
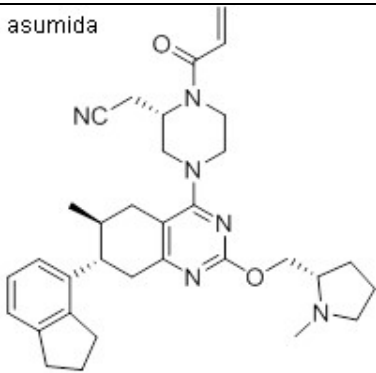
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
28		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,13 <0,01	542,3
28a		1-[(3S)-4-[(7R)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
28b		1-[(3S)-4-[(7S)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
29		1-(3-(hidroximetil)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,53 <0,01	558,3
29a		1-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-[(7R)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

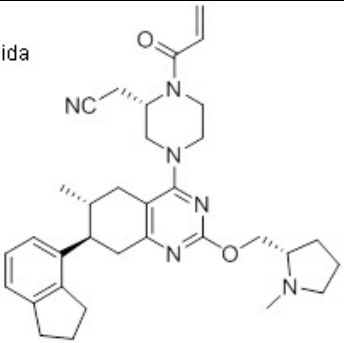
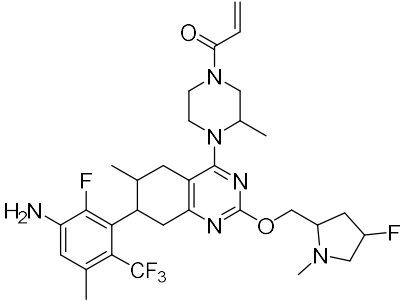
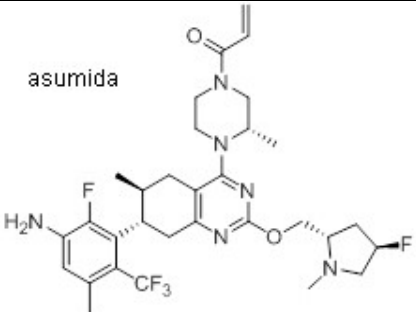
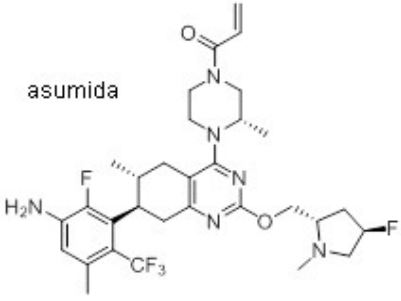
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
29b	 asumida	1-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-[(7S)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
30		1-(4-(2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,011 1,2	560,3
30a	 asumida	1-[(3S)-4-[(7S)-2-[[[(2S,4S)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
30b	 asumida	1-[(3S)-4-[(7R)-2-[[[(2S,4S)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
31		1-(4-(2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<0,0 1 0,25	560,3

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
31a		1-[(3S)-4-[(7S)-2- [[[(2S,4R)-4-fluoro-1- metil-pirrolidin-2- il]metoxi]-7-(3-hidroxi- 1-naftil)-5,6,7,8- tetrahydroquinazolin-4- il]-3-metil-piperazin-1- il]prop-2-en-1-ona		
31b		1-[(3S)-4-[(7R)-2- [[[(2S,4R)-4-fluoro-1- metil-pirrolidin-2- il]metoxi]-7-(3-hidroxi- 1-naftil)-5,6,7,8- tetrahydroquinazolin-4- il]-3-metil-piperazin-1- il]prop-2-en-1-ona		
32		1-(4-(7-(3- hidroxinaftalen-1-il)-6- metil-2-((1- metilpirrolidin-2- il)metoxi)-5,6,7,8- tetrahydroquinazolin-4- il)-3,5- dimetilpiperazin-1- il]prop-2-en-1-ona	<0,0 1 0,056	570,3
32a		1-[(3S,5S)-4-[(6R,7R)- 7-(3-hidroxi-1-naftil)- 6-metil-2-[[[(2S)-1- metilpirrolidin-2- il]metoxi]-5,6,7,8- tetrahydroquinazolin-4- il]-3,5-dimetil- piperazin-1-il]prop-2- en-1-ona		
32b		1-[(3S,5S)-4-[(6S,7S)- 7-(3-hidroxi-1-naftil)- 6-metil-2-[[[(2S)-1- metilpirrolidin-2- il]metoxi]-5,6,7,8- tetrahydroquinazolin-4- il]-3,5-dimetil- piperazin-1-il]prop-2- en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
33		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<0,0 1 0,3	616,4
33a		1-((S)-4-((6S,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
33b		1-((S)-4-((6R,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
34		2-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetoniitrilo	8,9 0,68 < 0,01 < 0,01	648,3

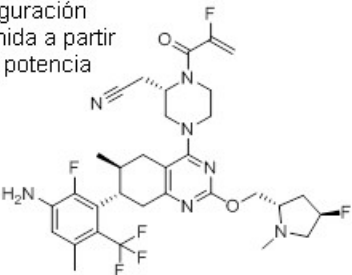
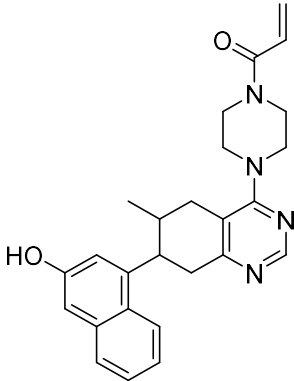
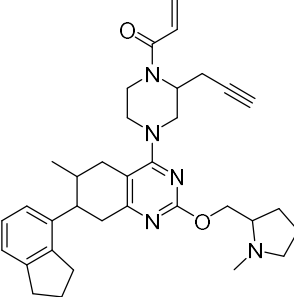
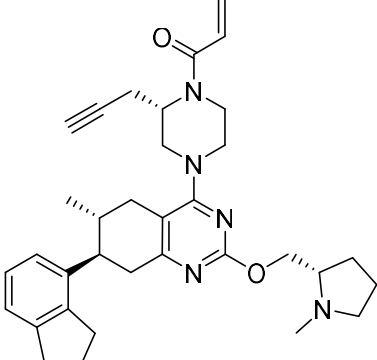
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
34a	<i>asumida</i>	2-((R)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		
34b	<i>asumida</i>	2-((R)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		
34c	<i>asumida</i>	2-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		
34d	<i>asumida</i>	2-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		

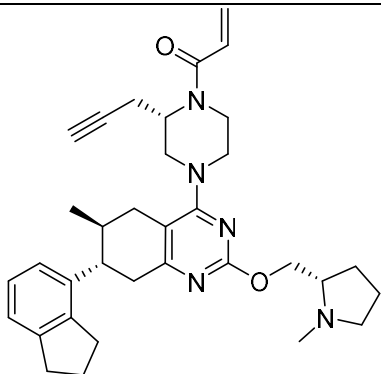
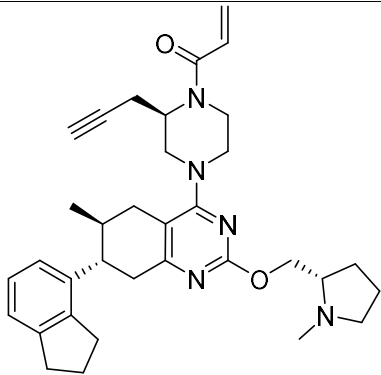
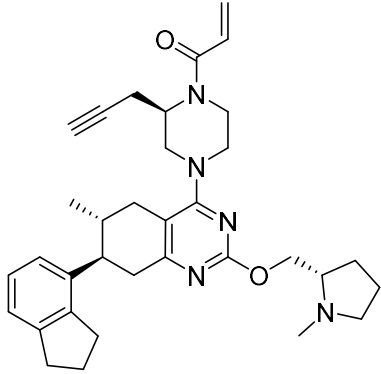
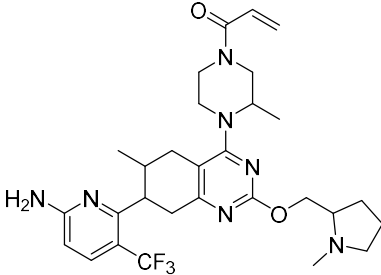
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
35		2-(1-acriloil-4-(7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	0,19 0,011 0,022 <0,01	555,3
35a		2-((R)-1-acriloil-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		
35b		2-((R)-1-acriloil-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		
35c		2-((S)-1-acriloil-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		

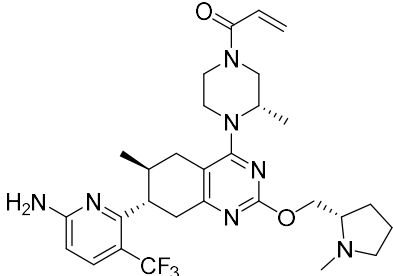
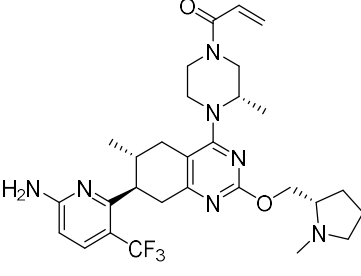
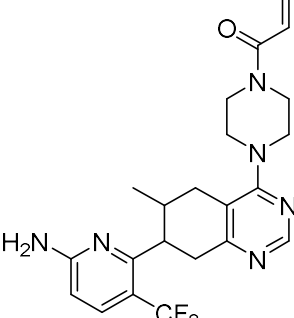
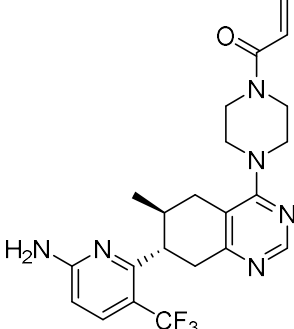
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
35d	asumida 	2-((S)-1-acriloil-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo		
36		1-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,36 <0,0 1	623,4
36a	asumida 	1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
36b	asumida 	1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

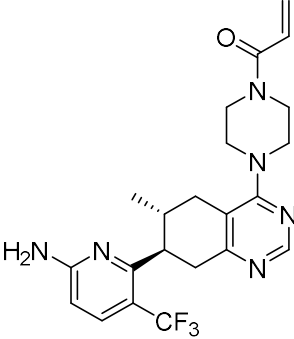
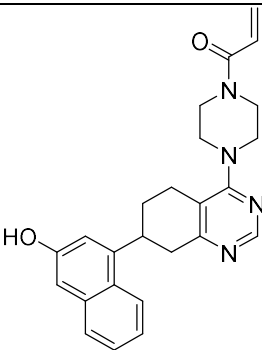
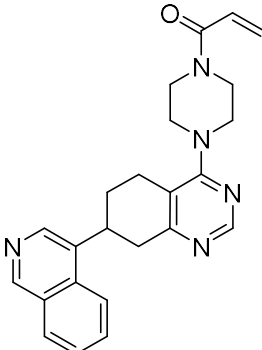
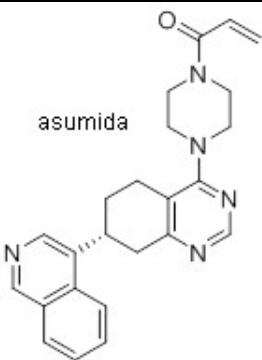
# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
37		1-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-etil-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<0,0 1 2,2	637,3
37a		1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
37b		1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
38		2-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo	3,6 <0,0 1 0,015 1,7	666,3

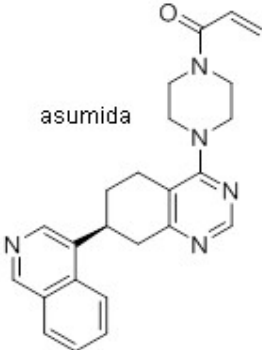
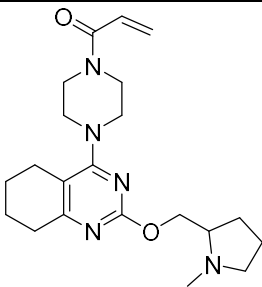
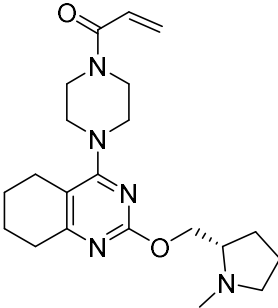
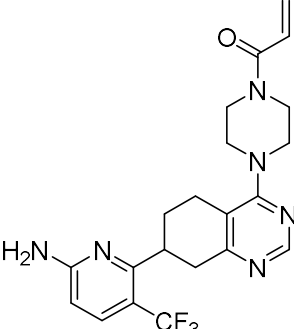
# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
38a	configuración asumida a partir de la potencia	2-((R)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		
38b	configuración asumida a partir de la potencia	2-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		
38c	configuración asumida a partir de la potencia	2-((R)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		

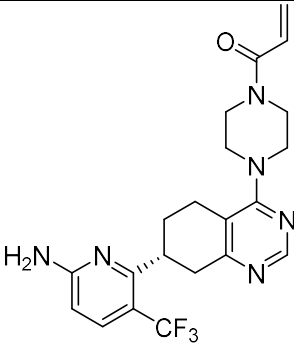
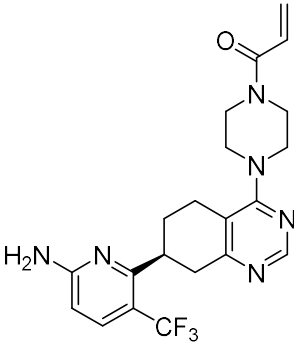
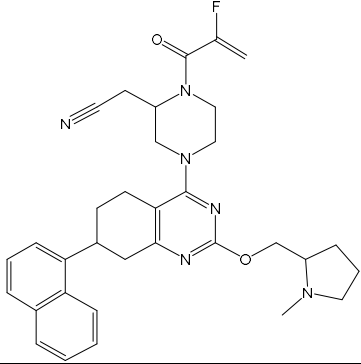
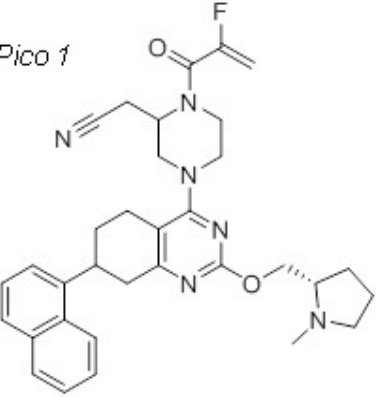
# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
38d	configuración asumida a partir de la potencia 	2-((S)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo		
39		1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,18	429,2
40		1-(4-(7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<0,01 0,56 1,2 0,029	554,4
40a		1-((S)-4-(((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

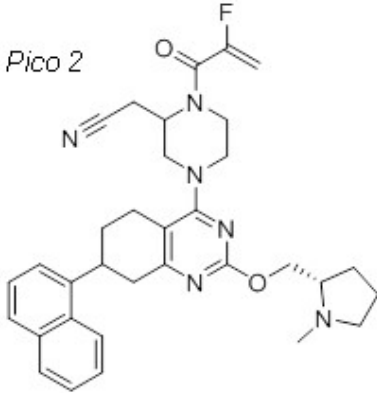
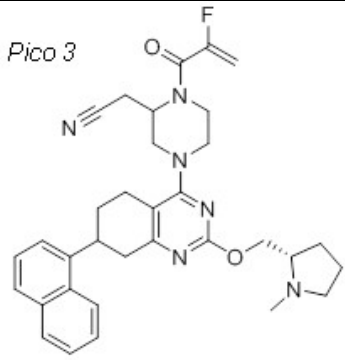
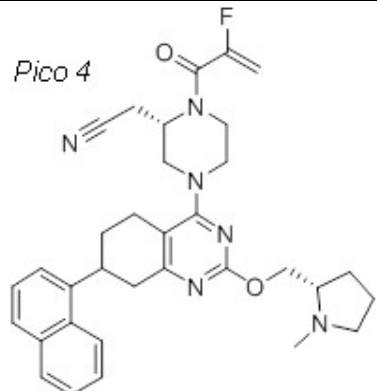
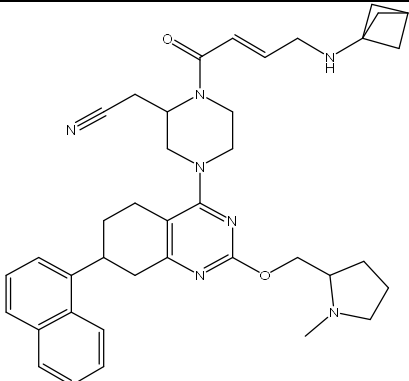
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
40b		1-((S)-4-(((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
40c		1-((R)-4-(((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
40d		1-((R)-4-(((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
41		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,5 <0,0 1	574,3

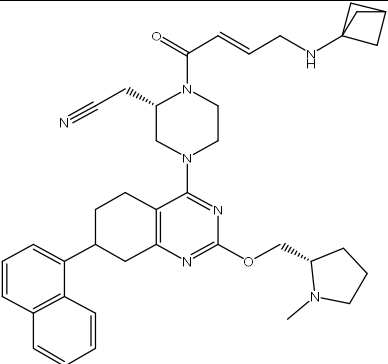
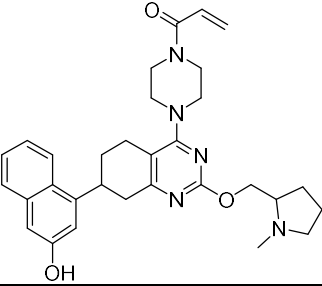
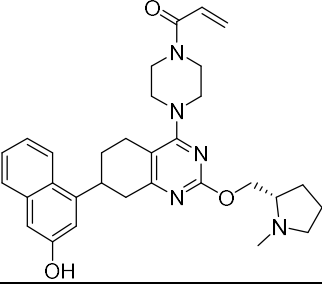
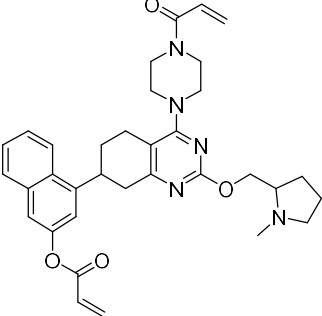
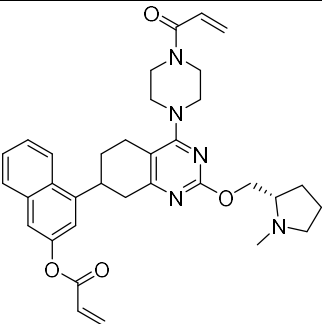
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
41a		1-((S)-4-(((6S,7S)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
41b		1-((S)-4-(((6R,7R)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
42		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2,7 0,067	447,2
42a		1-(4-(((6S,7S)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
42b		1-(4-(((6R,7R)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
43		1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona	0,2	415,2
44		1-(4-(7-(isoquinolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	>50 8,7	400,3
44a		1-[4-[(7R)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
44b	 asumida	1-[4-[(7S)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-ona		
45		1-(4-(2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	>50	386,3
45a		1-[4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
46		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2 0,23	433,2

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
46a		(R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
46b		(S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
47		2-(1-(2-fluoroacrilil)-4-(2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	0,15 1,5 0,13 <0,0 1	569,2
47a	<i>Pico 1</i> 	2-[1-(2-fluoroprop-2-enil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo		

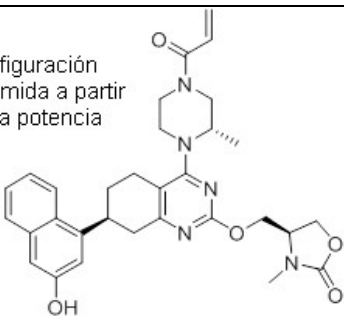
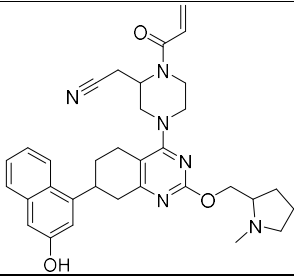
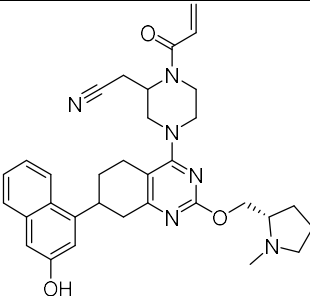
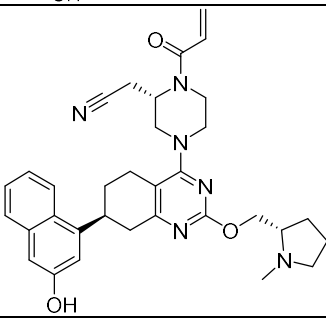
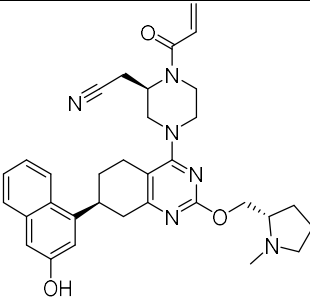
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
47b	<i>Pico 2</i> 	2-[1-(2-fluoroprop-2-en-1-yl)-4-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo		
47c	<i>Pico 3</i> 	2-[1-(2-fluoroprop-2-en-1-yl)-4-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo		
47d	<i>Pico 4</i> 	2-((2S)-1-(2-fluoroacril-1-il)-4-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il]acetonitrilo		
48		(E)-2-(1-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)but-2-en-1-il)-4-(2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il]acetonitrilo	0,011	646,4

# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
48a		2-((2S)-1-((E)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)but-2-enoil)-4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		
49		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,023	528,3
49a		1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona		
50		4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-il acrilato	0,16	582,3
50a		4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-il acrilato		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
51		1-[7-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]prop-2-en-1-ona	0,046	568,3
52		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,051	542,3
52a		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
53		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(3-morfolinopropoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,022	572,3
53a		1-((3S)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(3-morfolinopropoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
54		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,47	539,3
54a		1-((3S)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
55		5-(((4-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona	1,4	542,3
55a		5-(((4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona		
56		1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	0,073	556,4

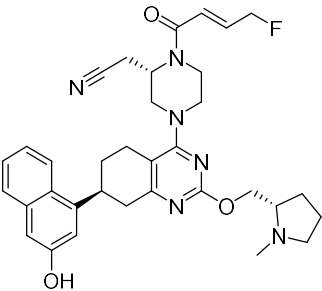
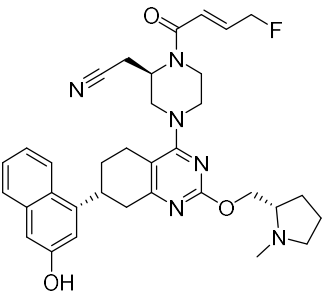
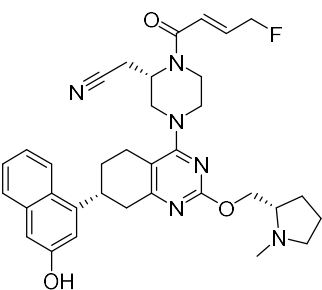
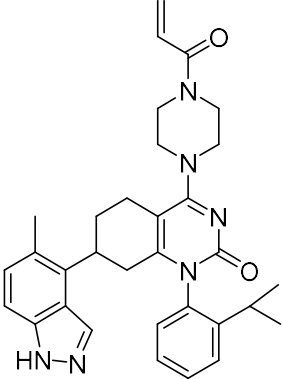
# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
56a		1-((3S,5S)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		
57		4-(((4-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona	20 14 0,053 0,045	558,3
57a	configuración asumida a partir de la potencia 	(S)-4-(((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona		
57b	configuración asumida a partir de la potencia 	(R)-4-(((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona		
57c	configuración asumida a partir de la potencia 	(R)-4-(((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
57d	configuración asumida a partir de la potencia 	(S)-4-(((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona		
58		2-(1-acriloil-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	0,028 0,13 0,029 0,024 0,029	567,3
58a		2-(1-acriloil-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		
58b		2-((S)-1-acriloil-4-((S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		
58c		2-((R)-1-acriloil-4-((S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		

# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
58d		2-((S)-1-acriloil-4-((R)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo		
58e		2-((R)-1-acriloil-4-((R)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo		
59		4-(4-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-il acrilato	0,25	621,3
59a		4-(4-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-il acrilato		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
60		2-(4-acriloil-1-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	0,026	567,3
61		2-(1-(2-fluoroacriloil)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	0,038 0,64 0,083 0,028 0,09	585,3
61a		2-(1-(2-fluoroacriloil)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		
61b		2-((R)-1-(2-fluoroacriloil)-4-((S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		
61c		2-((S)-1-(2-fluoroacriloil)-4-((S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
61d		2-((R)-1-(2-fluoroacriloyl)-4-((R)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo		
61e		2-((S)-1-(2-fluoroacriloyl)-4-((R)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo		
62		(E)-2-(1-(4-fluorobut-2-enoyl)-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo	0,018 0,18 0,073 <0,0 1 0,66	599,3
62a		2-(1-((E)-4-fluorobut-2-enoyl)-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo		
62b		2-((R)-1-((E)-4-fluorobut-2-enoyl)-4-((S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo		

# de compuest o	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) +
62c		2-((S)-1-((E)-4-fluorobut-2-en-1-yl)-4-((S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoni-trilo		
62d		2-((R)-1-((E)-4-fluorobut-2-en-1-yl)-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoni-trilo		
62e		2-((S)-1-((E)-4-fluorobut-2-en-1-yl)-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoni-trilo		
63		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-1-(2-isopropilfenil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2(1H)-ona		

# de compuesto	Estructura	Nombre	IC50	LCMS (M+H) ⁺
64		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-1-(2-isopropylphenyl)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2(1H)-ona		

SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RAS

[0251] Los compuestos de la presente divulgación se pueden elaborar mediante una variedad de métodos representados en los esquemas de reacción sintética ilustrativos que se muestran y se describen a continuación. Los materiales de inicio y reactivos usados para preparar estos compuestos generalmente están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio siguiendo los procedimientos indicados en las referencias, tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, vol. 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2.^{da} edición Wiley-VCH, Nueva York **1999**; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost y I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, **1991**; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds.) Pergamon, Oxford **1984**, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford **1996**, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, vol. 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar, y diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética se pueden llevar a cabo y se sugieren a la persona del oficio de nivel medio que hayan consultado la divulgación contenida en la presente.

[0252] Con fines ilustrativos, los esquema de reacción a continuación proporcionan vías para sintetizar los compuestos de la invención así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección

Ejemplos más adelante. Las personas del oficio de nivel medio entenderán que se pueden usar otras vías de síntesis. Aunque algunos materiales de inicio y reactivos específicos se ilustran en los esquemas y se analizan más adelante, otros materiales de inicio y reactivos se pueden sustituir para proporcionar una variedad de derivados o condiciones de reacción. Asimismo, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante también se pueden modificar en vista de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

[0253] Los materiales de inicio y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética se pueden aislar y purificar según conveniencia con el uso de técnicas convencionales, que incluyen, entre otros, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similar. Dichos materiales se pueden caracterizar con el uso de medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

[0254] A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente se llevan a cabo preferentemente en una atmósfera inerte a presión atmosférica en un rango de temperatura de reacción de alrededor de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a alrededor de $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, con mayor preferencia, de alrededor de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a alrededor de $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ y con máxima preferencia y de manera conveniente, a alrededor de temperatura ambiente o, alrededor de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0255] Algunos compuestos en los siguientes esquemas se representan con sustituyentes generalizados; sin embargo, una persona del oficio de nivel medio entenderá inmediatamente que la naturaleza de los sustituyentes puede variar para obtener los diversos compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son a modo de ejemplo y las condiciones alternativas son bien conocidas. Las secuencias de reacción en los siguientes ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y USOS DE INHIBIDORES DE RAS

[0256] Los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de Ras. En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de K-Ras. En otro aspecto, los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de N-Ras. En otro aspecto, los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de H-Ras. En consecuencia, en una forma de realización se proporciona un método de poner en contacto una célula, tal como una célula *ex vivo*,

con un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para inhibir la actividad de Ras (por ejemplo, la actividad de K-Ras, H-Ras y/o N-Ras) en la célula.

[0257] Además se proporciona un método para prevenir, tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de Ras (por ejemplo, K-Ras, H-Ras y/o N-Ras) en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0258] En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para prevenir, tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de K-Ras en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0259] En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para prevenir, tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de H-Ras en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0260] En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para prevenir, tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de N-Ras en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0261] También se proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0262] También se proporciona un método para inhibir Ras (por ejemplo, K-Ras, H-Ras y/o N-Ras) en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0263] En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para inhibir K-Ras en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0264] En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para inhibir H-Ras en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0265] En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para inhibir N-Ras en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0266] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos de la invención, que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, se pueden usar en los métodos descritos en la presente.

[0267] Las formas de realización de la presente divulgación proporcionan un método para inhibir la señalización celular mediada por Ras que comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos divulgados en la presente o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La inhibición de la transducción de señal mediada por Ras se puede evaluar y demostrar con una amplia variedad de maneras conocidas en el estado de la técnica. Los ejemplos no limitativos incluyen una demostración de (a) una disminución en la actividad de GTPasa de Ras; (b) una disminución en la afinidad de unión a GTP o un aumento en la afinidad de unión a GDP; (c) un aumento en K_{off} de GTP o una disminución en K_{off} de GDP; (d) una disminución en los niveles de moléculas de transducción de la señalización corriente abajo en la vía de Ras, tal como una disminución en el nivel de pMEK; y/o (e) una disminución en la unión del complejo Ras en moléculas de señalización corriente abajo que incluyen, entre otros, Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos disponibles en el comercio para determinar uno o más de lo mencionado anteriormente.

[0268] Las formas de realización también proporcionan métodos para usar los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar

afecciones, que incluyen, entre otras, afecciones implicadas por la mutación G12C de K-Ras, la mutación G12C de H-Ras y/o la mutación G12C de N-Ras (por ejemplo, cáncer).

[0269] En algunas formas de realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesita, en donde dicho método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras y si se determina que el sujeto tiene una mutación G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras, administrar luego al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0270] Las mutaciones G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras también se identificaron en neoplasias hematológicas (por ejemplo, tipos de cáncer que afectan la sangre, la médula espinal y/o los ganglios linfáticos). En consecuencia, algunas formas de realización se refieren a la administración de un compuesto divulgado de la presente invención o a una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico (por ejemplo, en la forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesita el tratamiento de una neoplasia hematológica. Dichas neoplasias incluyen, entre otras, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos divulgados en la presente se pueden usar para el tratamiento de enfermedades, tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfocítico de células pequeñas (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL) y/u otras leucemias. En otras formas de realización, los compuestos de la presente invención o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico son útiles para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfoma de no Hodgkin.

[0271] Determinar si un tumor o tipo de cáncer comprende una mutación G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras se puede llevar a cabo mediante la evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras, mediante la evaluación de la secuencia de aminoácidos de la proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras o mediante la evaluación de las características de una proteína mutante K-Ras, H-Ras o N-Ras putativa. Las secuencias de K-Ras humana de tipo silvestre (por ejemplo, N.º de acceso NP203524), H-Ras (por ejemplo, N.º de acceso NP001123914) y N-Ras (por ejemplo, N.º de acceso NP002515) son conocidas en el estado de la técnica.

[0272] Los métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos K-Ras, H-Ras o N-Ras son conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Estos métodos incluyen, entre otros, ensayos de reacción en cadena de polimerasa-polimorfismos de longitud del fragmento de restricción (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de polimerasa-polimorfismo conformacional de cadena simple (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación de PCR, ensayos de amplificación de PCR específico de alelo mutante (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de unión a oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos de TaqMan, ensayos de genotipificación de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatriz. En algunas formas de realización, las muestras se evalúan para determinar las mutaciones G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras mediante PCR en tiempo real. En PCR en tiempo real, se usan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras. Cuando está presente una mutación, la sonda se une y se detecta fluorescencia. En algunas formas de realización, la mutación G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras se identifica con el uso de un método de secuenciación directo de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen K-Ras, H-Ras o N-Ras. Esta técnica va a identificar todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

[0273] Los métodos para detectar una mutación en una proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras son conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Estos métodos incluyen, entre otros, detección de un mutante K-Ras, H-Ras o N-Ras con el uso de un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteína y transferencia Western y secuenciación de péptidos directa. Los métodos para determinar si un tumor o tipo de cáncer comprende una mutación G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras pueden usar una variedad de muestras. En algunas formas de realización, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o un tipo de cáncer. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de tumor/cáncer fresca. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra fijada en formalina y embebida en parafina. En algunas formas de realización, la composición se procesa en un lisado celular. En algunas formas de realización, la muestra se procesa en ADN o ARN.

[0274] Las formas de realización también se refieren a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho

mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, dicho método se refiere al tratamiento de cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, tipos de cáncer relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoideo rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, tumores embrionales, tumor de células germinativas, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, tipos de cáncer de la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinativas, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso maligno del hueso, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico de la gestación, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, tumores neuroendócrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto, carcinoma de línea media, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasmas mielodisplásicos/mieloproliferativos, mieloma múltiple, carcinoma de células Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno del hueso y osteosarcoma, cáncer de fosas nasales y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central primario (SNC), cáncer

de próstata, cáncer rectal, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma del tejido blando, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma de timo, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de pelvis renal y uretra, tumor trofoblástico, tipos de cáncer inusuales en la infancia, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva o cáncer de inducción viral. En algunas formas de realización, dichos métodos se refieren al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o hiperplasia prostática benigna (BPH).

[0275] En algunas formas de realización particulares, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de tipos de cáncer de pulmón, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico (o una composición farmacéutica que lo comprende) a un sujeto que lo necesita. En algunas formas de realización el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En otras de realización alternativas, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células pequeñas. Otros tipos de cáncer que se pueden tratar con los compuestos divulgados incluyen, entre otros, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

[0276] En una forma de realización, la invención proporciona un método de tratamiento pantumoral de cáncer en un individuo que lo necesita, en donde el método comprende determinar si el individuo tiene un tumor con una mutación G12C en una proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras en el tumor; y, si el individuo tiene un tumor con la mutación, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, como se describe en la presente. “Pantumoral” como se usa en la presente se refiere a tipos de cáncer (tumores) que tienen una mutación genética específica o un biomarcador común que se puede tratar con un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se describe en la presente, independientemente del tipo de tumor. De este modo, en una forma de realización, un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se describe en la presente se puede

administrar a un individuo descrito en la presente que tiene cualquier tipo de cáncer que comprende una mutación G12C.

[0277] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico suficiente para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en dicha célula. En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico suficiente para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en dicho tejido. En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico suficiente para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en dicho organismo. En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico suficiente para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en dicho animal. En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico suficiente para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en dicho mamífero. En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico suficiente para inhibir la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en dicho ser humano. En otras formas de realización, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad mediada por la actividad de G12C de K-Ras, H-Ras o N-Ras en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

[0278] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para tratar un tipo de cáncer que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la presente invención. En algunas formas de realización, el individuo es un ser humano. En algunas formas de realización, la administración es a través de la vía oral. En algunas formas de realización, la administración es a través de inyección. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras, G12C de H-Ras o G12C de N-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el cáncer es RCC.

[0279] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para regular la actividad de una proteína mutante seleccionada del grupo que consiste en G12C de K-Ras, G12C de H-Ras y G12C de N-Ras, en donde el método comprende hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0280] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la proliferación de una población celular, en donde el método comprende poner en contacto la población celular con el compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la inhibición de la proliferación se mide como una disminución en la viabilidad celular de la población celular.

[0281] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para tratar un trastorno mediado por una mutación seleccionada del grupo que consiste en G12C de K-Ras, G12C de H-Ras y G12C de N-Ras en un individuo que lo necesita, en donde el método comprende: determinar si el individuo tiene la mutación; y si se determina que el individuo tiene la mutación, administrar luego al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la presente invención. En algunas formas de realización, el trastorno está mediado por una mutación G12C de K-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de riñón. En algunas formas de realización, el cáncer es RCC. En otra forma de realización,

el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el cáncer es RCC. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

[0282] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para preparar una proteína mutante en G12C K-Ras, en G12C H-Ras o en G12C N-Ras marcada, en donde el método comprende hacer reaccionar una proteína mutante en G12C K-Ras, en G12C H-Ras o en G12C N-Ras con un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para dar como resultado la proteína mutante en G12C K-Ras, en G12C H-Ras o en G12C N-Ras marcada.

[0283] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para inhibir la metástasis tumoral que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesita.

[0284] En algunas formas de realización, la invención proporciona los usos de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer. En algunas formas de realización, el medicamento se formula para administración por vía oral. En algunas formas de realización, el medicamento se formula para inyección. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras, G12C de H-Ras o G12C de N-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de H-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de N-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el cáncer es RCC. En algunas formas de realización, la invención proporciona los usos de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

[0285] En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de la presente invención, para usar en un método de

tratamiento del cuerpo humano o animal mediante tratamiento. En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de la presente invención, para usar en un método para tratar el cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras, G12C de H-Ras o G12C de N-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de H-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C de N-Ras. En algunas formas de realización, el cáncer es RCC. En otra forma de realización, el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el cáncer es RCC. En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de la presente invención, para usar en un método para inhibir la metástasis tumoral.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

[0286] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos.

[0287] Por lo tanto, una forma de realización, incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Otra forma de realización incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico junto con un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0288] En un ejemplo, se puede formular una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, con el grado conveniente de pureza mediante la mezcla de excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico, es decir, excipientes que son no tóxicos a los recipientes en las dosis y concentraciones usadas en una forma de dosis a

temperatura ambiente y en el pH adecuado. El pH de la formulación depende principalmente del uso en particular y de la concentración del compuesto, pero normalmente varía de alrededor de 3 a alrededor de 8. En un ejemplo, un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se formula en un amortiguador de acetato, a pH 5. En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico es estéril. El compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede almacenarse, por ejemplo, como una composición amorfa o sólida, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

[0289] Las composiciones se formulan, dosifican y administran de acuerdo con las buenas prácticas médicas. Algunos factores que se consideran en este contexto son el trastorno particular que se trata, la gravedad del trastorno, el paciente particular que se trata, la afección clínica del paciente, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos. La “cantidad terapéuticamente eficaz” del compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico que se desea administrar dependerá de tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras y/o N-Ras. Normalmente, tal cantidad puede ser menor a la cantidad que resulta tóxica para las células normales, o para el paciente en su totalidad.

[0290] La composición farmacéutica (o la formulación) puede envasarse, para su aplicación, en diversas formas en función del método usado para administrar el fármaco. Por lo general, un artículo para distribución incluye un recipiente en donde se deposita la formulación farmacéutica de forma adecuada. Los recipientes adecuados son conocidos por las personas del oficio de nivel medio e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sachets, ampollas, bolsas plásticas, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un dispositivo a prueba de manipulación indebida, para evitar el acceso no deseado al contenido del envase. Además, en el recipiente puede tener ubicada una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias adecuadas.

[0291] Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparados de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de

polímeros hidrófobos sólidos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cuyas matrices se encuentran en la forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o 'poli(vinilalcohol)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0292] Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, para el tratamiento de humanos adultos, las dosis de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día y de 5 a 40 mg por día son ejemplos de dosis que se usan en algunas formas de realización. Una dosis de ejemplo es de 10 a 30 mg por día. La dosis exacta va a depender de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico tratante. Una dosis se puede administrar una vez por día (QD), dos veces por día (BID), o con mayor frecuencia, en función de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influenciar en el régimen de dosis y administración. Cuando se administran de manera oral, la píldora, cápsula o el comprimido se pueden ingerir diariamente o con menor frecuencia durante un período específico. El régimen se puede repetir durante una cantidad de ciclos de tratamiento.

[0293] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se puede administrar mediante cualquier medio adecuado, que incluye oral, tópico (que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmico, parenteral, subcutáneo, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmico, intratecal, epidural e intranasal, y, si se desea, para el tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

[0294] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se puede administrar con cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores de pH, endulzantes, agentes volumétricos y otros agentes activos.

[0295] Una formulación típica se prepara al mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un excipiente. Los excipientes adecuados incluyen portadores (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor, y son conocidos por las personas del oficio de nivel medio y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, H. C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2004**; Gennaro, Alfonso R., *et al.* *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2000**; y Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, **2005**. Las formulaciones también pueden incluir uno o más amortiguadores, tensioactivos, agentes lubricantes, agentes de suspensión, conservantes, agentes de opacidad, deslizantes, auxiliares de procesamiento, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

[0296] En algunas formas de realización, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener

comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, agentes de relleno tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En formas de realización específicas, los agentes desintegrantes se agregan opcionalmente. Los agentes desintegrantes incluyen, únicamente a modo de ejemplo, croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de estos tal como alginato de sodio.

[0297] En una forma de realización, las formas de dosificación, tales como núcleos de grageas y comprimidos, tienen uno o más recubrimientos adecuados. En formas de realización específicas, las soluciones de azúcar concentrada se usan para recubrir la forma de dosificación. Las soluciones de azúcar, opcionalmente contienen componentes adicionales, tales como, únicamente a modo de ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente. También se agregan opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los recubrimientos con fines de identificación. Además, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

[0298] En algunas formas de realización, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente se formulan en otras formas de dosis orales. Las formas de dosis orales incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como también cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En formas de realización específicas, las cápsulas duras contienen los ingredientes activos mezclados con uno o más agentes de relleno. Los agentes de relleno incluyen, solo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En otras formas de realización, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo, uno o más de aceite graso, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Asimismo, opcionalmente se agregan estabilizantes.

[0299] En otras formas de realización, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente se formulan para administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, solo a modo de ejemplo, comprimidos, pastillas o geles. Aun en otras formas de realización, los compuestos descritos en la presente se formulan para inyección parenteral, que incluyen formulaciones adecuadas para inyección de bolo o infusión continua. En formas de realización específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosis unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en recipientes con múltiples dosis. Opcionalmente, se agregan conservantes a las formulaciones de inyección. Aun en otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones de inyección parenteral opcionalmente contienen agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En formas de realización específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. En formas de realización adicionales, las suspensiones del compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se preparan como suspensiones de inyección oleosas adecuadas. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, únicamente a modo de ejemplo, aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En determinadas formas de realización específicas, las suspensiones de inyección acuosas contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. De manera alternativa, en otras formas de realización, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

[0300] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera convencional usando uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos

activos en preparaciones que se pueden usar en el ámbito farmacéutico. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Toda técnica y excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico se usan opcionalmente como adecuados. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se fabrican de una manera convencional, tal como, solo a modo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formulación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulamiento, atrapamiento, o compresión.

[0301] Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que se describe en la presente como un ingrediente activo. El ingrediente activo es una forma ácido libre o base libre o en forma de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como también metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en la presente se incluyen dentro del alcance de los compuestos descritos en la presente. Además, los compuestos descritos en la presente abarcan formas no solvatadas así como también solvatadas con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos descritos en la presente también se consideran divulgados en la presente. Además, las composiciones farmacéuticas opcionalmente incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizadores, humectantes o emulsificadores, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, amortiguadores y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

[0302] Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico descritos en la presente incluyen formular el compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico con uno o más excipientes inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico para formar un sólido, semi-sólido o líquido. Las composiciones

sólidas incluyen, entre otras, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se divulga en la presente. Las composiciones semi-sólidas incluyen, entre otras, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluye soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de usar o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulgentes, agentes amortiguadores de pH, etc.

[0303] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico toma la forma de manera ilustrativa de un líquido en donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambas. Normalmente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de particulado, en suspensión en una matriz líquida. En algunas formas de realización, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras formas de realización, la composición líquida es acuosa.

[0304] En algunas formas de realización, las suspensiones acuosas útiles contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros hidrosolubles, tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa y polímeros no hidrosolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo reticulado. Determinadas composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmelacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

[0305] Las composiciones farmacéuticas útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La expresión "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que tienen como resultado la

formación de una solución micelar o una verdadera solución del agente. Determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, ya que son glicoles, poliglicoles aceptables desde el punto de vista oftálmico, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol.

[0306] Además, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH o agentes amortiguadores, que incluyen ácidos tales como ácidos acéticos, bóricos, cítricos, lácticos, fosfóricos y clorhídricos; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y amortiguadores tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y amortiguadores se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un rango aceptable.

[0307] Además, las composiciones útiles incluyen también, opcionalmente, una o más sales en una cantidad necesaria para que la osmolaridad de la composición esté en un rango aceptable. Dichas sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

[0308] Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y timerosal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

[0309] Otras composiciones útiles incluyen uno o más tensioactivos para mejorar la estabilidad física o con otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

[0310] Otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

[0311] En algunas formas de realización, las composiciones de suspensión acuosa se empaquetan en recipientes no resellables de dosis única. De manera alternativa, se usan

recipientes resellables de múltiples dosis, en cuyo caso en general se incluye un conservante en la composición.

[0312] En formas de realización alternativas, se emplean otros sistemas de administración de los compuestos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos o excipientes de administración útiles en la presente. En algunas formas de realización, también se emplean solventes orgánicos tales como N-metilpirrolidona. En formas de realización adicionales, los compuestos descritos en la presente se administran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación sostenida son útiles en la presente. En algunas formas de realización, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante algunas semanas y hasta más de 100 días.

[0313] La invención además proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con, por lo tanto, un excipiente veterinario. Los excipientes veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra forma son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

TRATAMIENTO CONJUNTO

[0314] Los compuestos de la presente invención o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico se pueden utilizar solos o combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente. El segundo compuesto de la formulación farmacéutica conjunta o régimen de administración tiene, preferentemente, una acción complementaria con el compuesto de la presente invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de modo que no se perjudiquen entre sí. El tratamiento conjunto puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que se generan por usar los compuestos por separado.

[0315] El tratamiento conjunto se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la

administración conjunta, mediante el uso de formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde, preferentemente, hay un período en el que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

[0316] Los tratamientos conjuntos de acuerdo con la presente invención comprenden entonces la administración de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el uso de al menos otro método de tratamiento. Las cantidades del compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el otro agente farmacéuticamente activo y la temporización relativa de la administración se seleccionarán a fin de lograr el efecto terapéutico conjunto deseado.

[0317] En diversas formas de realización del método, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidor de fosfatidilinositol quinasa (PI3K), inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF1R), un inhibidor de quinasa Janus (JAK), un inhibidor de quinasa MET, un inhibidor de quinasa de la familia SRC, un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK), un inhibidor de quinasa regulada por la señal extracelular (ERK), un inhibidor de topoisomerasa (tal como irinotecán o tal como etopósido o tal como doxorrubicina), un taxano (tal como agentes antimicrotúbulos que incluyen paclitaxel y docetaxel), un agente antimetabolitos (tal como 5-FU o tal como gemcitabina), o un agente alquilante (tal como cisplatino o tal como ciclofosfamida), o un taxano.

[0318] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tal como erlotinib o tal como afatinib. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es Iressa. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal tal como cetuximab (Erbix) o panitumumab (Vectibix). En algunas formas de realización, el inhibidor de GFR es un inhibidor dual o pan-HER. En otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), tal como GDC-0941, MLN1117, BYL719 (Alpelisib) o BKM120 (Buparlisib). GDC-0941 se refiere a 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina o una sal de este (por ejemplo, sal de bismesilato).

[0319] En diferentes formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF1R). Por ejemplo, en algunas formas de realización el inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF1R) es NVP- AEW541. En otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es IGOSI-906 (Linsitinib), BMS-754807 o en otras formas de realización el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal neutralizante específico para IGF1R tal como AMG-479 (ganitumab), CP-751,871 (figitumumab), IMC-A12 (cixutumumab), MK-0646 (dalotuzumab), o R-1507 (robatumumab).

[0320] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa Janus (JAK). En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es CYT387, GLPG0634, Baricitinib, Lestaurtinib, momelotinib, Pacritinib, Ruxolitinib o TG101348.

[0321] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-glipicano 3. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-glipicano 3 es codrituzumab.

[0322] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). En algunas formas de realización, el ADC es polatuzumab vedotina, RG7986, RG7882, RG6109 o RO7172369.

[0323] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un antagonista de MDM2. En algunas formas de realización, el antagonista de MDM2 es idasanutlín.

[0324] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo antagonista contra CD40. En algunas formas de realización, el anticuerpo antagonista contra CD40 es selicrelumab (RG7876).

[0325] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo biespecífico. En algunas formas de realización, el anticuerpo biespecífico es RG7828 (BTCT4465A), RG7802, RG7386 (FAP-DR5), RG6160, RG6026, ERY974 o anti-HER2/CD3.

[0326] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es una inmunocitocina diana. En algunas formas de realización, la inmunocitocina diana es RG7813 o RG7461.

[0327] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es una colonia de direccionamiento a anticuerpo que estimula el receptor del factor 1 (CSF-1R). En algunas formas de realización, el anticuerpo contra CSF-1R es emactuzumab.

[0328] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el cáncer personalizada. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer personalizada es RG6180.

[0329] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteínas BET (bromodominio y familia extraterminal) (BRD2/3/4/T). En algunas formas de realización, el inhibidor de BET es RG6146.

[0330] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo diseñado para unirse a TIGIT. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-TIGIT es RG6058 (MTIG7192A).

[0331] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD). En algunas otras formas de realización, el SERD es RG6047 (GDC-0927) o RG6171 (GDC-9545).

[0332] En algunas otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa MET, tal como crizotinib, tivantinib, AMG337, cabozantinib o foretinib. En otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal neutralizante contra MET tal como onartuzumab.

[0333] En más formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tirosina quinasa no receptora de la familia de SRC. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la subfamilia de tirosina quinasas no receptoras de la familia de SRC. Los inhibidores de ejemplo en este sentido incluyen dasatinib. Otros ejemplos en este sentido incluyen ponatinib, saracatinib y bosutinib.

[0334] Aun en diferentes formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK). En algunas de estas formas de realización, el inhibidor de proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) es trametinib, selumetinib, COTELLIC® (cobimetinib), PD0325901 o RO5126766. En otras formas de realización, el inhibidor de MEK es GSK-1120212, también conocido como trametinib.

[0335] Aun en diferentes formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa regulada por la señal extracelular (ERK). En algunas de estas

formas de realización, el inhibidor de proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) es SCH722984 o GDC-0994.

[0336] En otras formas de realización, el inhibidor de la proteína quinasa es taselisib, ipatasertib, GDC-0575, GDC-5573 (HM95573), RG6114 (GDC-0077), CKI27, Afatinib, Axitinib, Bevacizumab, Bostutinib, Cetuximab, Crizotinib, Dasatinib, Erlotinib, Fostamatinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lenvatinib, Ibrutinib, Nilotinib, Panitumumab, Pazopanib, Pegaptanib, Ranibizumab, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, SU6656, Trastuzumab, Tofacitinib, Vandetanib o Vemurafenib. Aun en más formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de topoisomerasa. En algunas de estas formas de realización, el inhibidor de topoisomerasa es irinotecán. En algunas formas de realización adicionales, el agente terapéutico adicional es un taxano. Los taxanos de ejemplo incluyen Taxol y Docetaxel.

[0337] Además del agente terapéutico adicional mencionado anteriormente, otros quimioterapéuticos son conocidos actualmente en el estado de la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de las respuestas biológicas, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

[0338] Los ejemplos no limitativos son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (imatinib mesilato), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y adriamicina así como también un huésped de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitativos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, chlofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina;

antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcellomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antisupearrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frofínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; polisacárido K; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados a los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores tales como antiestrógenos, que incluyen por ejemplo tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, aromatasa que inhibe 4(5)-imidazoles, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelín; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y

carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; Xeloda®; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; y difluorometilornitina (DMFO). Cuando se desea, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos antineoplásicos que se prescriben generalmente tales como Herceptin®, Avastin®, Gazyva®, Tecentriq®, Alecensa®, Perjeta®, Venclexta™, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alpharadin, alvocidib, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenediona, inmunotoxinas anti-CD22, hierbas antitumorigénicas, antineoplásicas, apaziquona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazole, irofulvén, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidor de proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfin, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, Tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezan, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar.

[0339] El método exacto para administrar el compuesto y el agente terapéutico adicional será evidente para una persona del oficio de nivel medio. En algunas formas de realización de ejemplo, el compuesto y el agente terapéutico adicional se coadministran. En otras formas de realización de ejemplo, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran por separado.

[0340] En algunas formas de realización, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran con el segundo agente de manera simultánea o por separado. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosis, administración simultánea en formas de dosis separadas y administración separada. Esto es, el compuesto y cualquiera de los agentes

terapéuticos adicionales descritos en la presente se pueden formular juntos en la misma forma de dosis y administrar simultáneamente. De manera alternativa, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente se pueden administrar simultáneamente, en donde los dos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, el compuesto se puede administrar seguido de cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente o viceversa. En algunas formas de realización del protocolo de administración separada, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente se administran con pocos minutos de separación o con pocas horas de separación o con pocos días de separación.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

[0341] En otro aspecto de la invención, se proporciona un artículo de fabricación o “kit” que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se describieron anteriormente. En una forma de realización, el kit comprende un recipiente que comprende el compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto del envase en el recipiente o asociado con este. El término “prospecto” se refiere a las instrucciones que habitualmente se incluyen en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, el uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias de uso de dichos productos terapéuticos. Recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, blísteres, etc. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una formulación de este que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa o vial de solución intravenosa que tenga un tapón que pueda perforarse mediante una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. De manera alternativa o adicional, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprenda un diluyente farmacéutico, tal como agua bacteriostática para inyección (BWHI), solución salina amortiguada con fosfato, solución de Ringer o solución de dextrosa. Puede incluir además otros

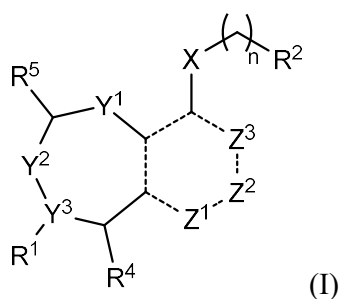
materiales deseables desde los puntos de vista comercial y del usuario, incluso otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

[0342] En otra forma de realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como comprimidos o cápsulas. Un kit como tal puede incluir un número de dosis unitarias. Un ejemplo de kit como tal es un “blíster”. Los blísteres son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosis unitarias farmacéuticas.

FORMAS DE REALIZACIÓN ADICIONALES

[0343] Las formas de realización adicionales se proporcionan en la presente a continuación.

[0344] Forma de realización 1: Un compuesto que tiene la Fórmula (I):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $-OC(=O)CH=CH_2$ e hidroxil;

R^2 es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C K-Ras;

Y^1 es $C(H)(R^6)$; o Y^1 está ausente;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$ y $C(H)(R^8)$;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste en $C(R^3)$ y N;

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en N, $N(R^9)$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$;

Z^2 es $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$, o Z^2 está ausente;

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en N, $N(R^{11})$ y $C(R^{12})$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterocíclico de 4 a 10 miembros, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, carbamoilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, ciano, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, halo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocíclico de 4 a 10 miembros, hidroxilo y oxo;

o R^1 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 , R^3 y R^8 , R^5 y R^6 , o R^5 y R^8 , junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterocíclico de 3 a 6 miembros;

L es un enlace, O, S o $N(L^a)$;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, $-L^b-NL^aL^c$, heterocíclico, heterocíclicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b , heterocíclico, heterocíclicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d ;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

L^b es C_{1-4} alqueno;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C_{1-3} alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C_{1-6} alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocíclicilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C_{1-6} alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

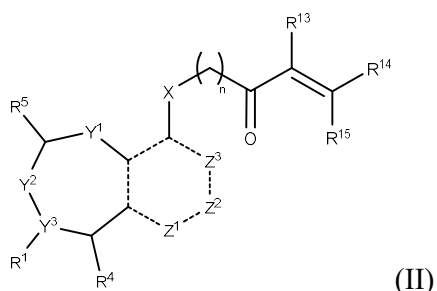
X se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquilo, heterocíclico de 4 a 7 miembros y heterocíclicilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} aminoalquilo, carbamoilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, carboxi, C_{1-6} carboxialquilo, ciano, C_{1-6}

$_6$ cianoalquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C_{3-7} espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble.

[0345] Forma de realización 2: El compuesto de la forma de realización 1 que tiene una Fórmula (II):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $-OC(=O)CH=CH_2$ e hidroxilo;

Y^1 es $C(H)(R^6)$; o Y^1 está ausente;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$ y $C(H)(R^8)$;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste en $C(R^3)$ y N;

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en N, $N(R^9)$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$;

Z^2 es $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$, o Z^2 está ausente;

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en N, $N(R^{11})$ y $C(R^{12})$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, carbamoilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, ciano, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, halo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6}

haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, hidroxí y oxo;

o R^1 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 , R^3 y R^8 , R^5 y R^6 , o R^5 y R^8 , junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R^{14} y R^{15} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano y halo; en donde C_{1-6} alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metansulfonilo (mesilo), p-toluensulfonilo (tosilo), un grupo saliente de sulfonato de arilo o alquilo, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, C_{3-6} cicloalquilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-12} dialquilamino y C_{1-6} haloalcoxi;

o R^{13} y R^{14} juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos o R^{13} y R^{14} junto con los carbonos a los que cada uno está unido forman un C_{3-7} cicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo; y R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano y halo; en donde C_{1-6} alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-12} dialquilamino y C_{1-6} haloalcoxi;

L es un enlace, O, S o $N(L^a)$;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, $-L^b-NL^aL^c$, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b , heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d ;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

L^b es C_{1-4} alquileo;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C_{1-3} alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxí, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C_{1-6} alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo,

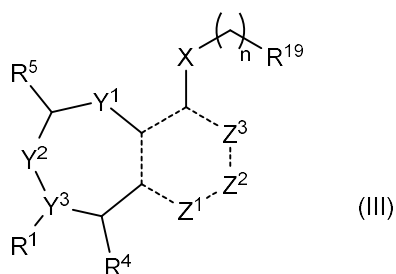
heterociclilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C₁₋₆alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfanilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₃₋₇ cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterocicilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, carboxi, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, halo, C₁₋₆ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₆ hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C₃₋₇ espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble.

[0346] Forma de realización 3: El compuesto de la forma de realización 1 que tiene una Fórmula (III):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en donde;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, oxo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxilo;

Y¹ es C(H)(R⁶); o Y¹ está ausente;

Y² se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷) y C(H)(R⁸);

Y³ se selecciona del grupo que consiste en C(R³) y N;

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en N, N(R⁹), O, S, S(O) y S(O)₂;

Z² es C(R¹⁰), C(-L-R^{10a}), o Z² está ausente;

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en N, $N(R^{11})$ y $C(R^{12})$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, carbamoilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, ciano, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, halo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, hidroxí y oxo;

o R^1 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 , R^3 y R^8 , R^5 y R^6 , o R^5 y R^8 , junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros;

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en oxiranilo, aziridinilo y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo se sustituye opcionalmente con al menos un halógeno;

L es un enlace, O, S o $N(L^a)$;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, $-L^b-NL^aL^c$, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de L^b , heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más L^d ;

cada L^a es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

L^b es C_{1-4} alquilenó;

cada L^c es independientemente hidrógeno, acilo, C_{1-3} alquilo, heteroalquilo o hidroxialquilo;

cada L^d es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxí, hidroxialquilo, ciano, halógeno, C_{1-6} alquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el C_{1-6} alquilo se puede sustituir opcionalmente con cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterociclilamino de 4 a 7 miembros; cada uno de los

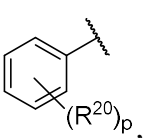
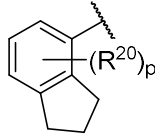
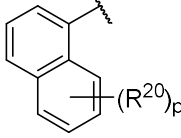
cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, amino, C₁₋₆ aminoalquilo, carbamoilo, C₁₋₆ carbamoilalquilo, carboxi, C₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo, halo, C₁₋₆ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₆ hidroxialquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar C₃₋₇ espirocicloalquilo o espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

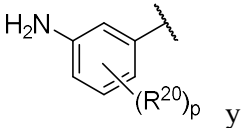
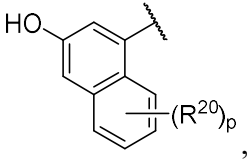
----- representa un enlace simple o un enlace doble.

[0347] Forma de realización 4: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, oxo, C₁₋₆ hidroxialquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxilo.

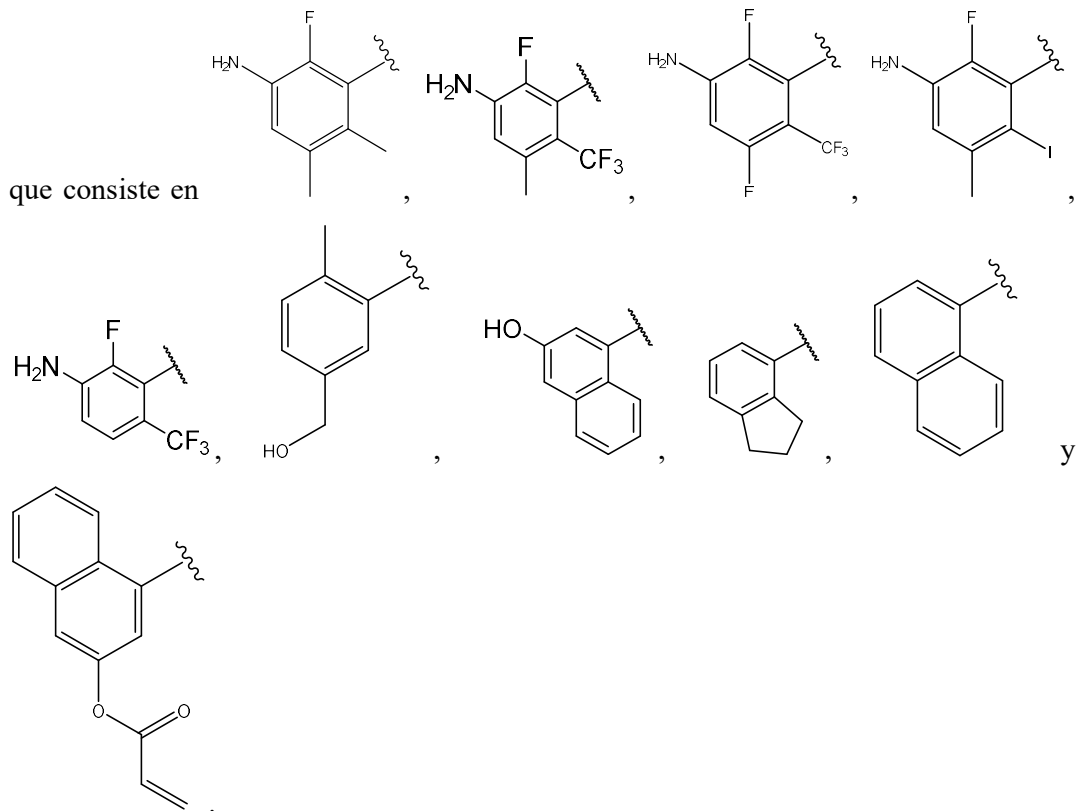
[0348] Forma de realización 5: El compuesto de la forma de realización 4 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo

que consiste en , , y , en donde cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxilo, y p es 0, 1, 2, 3 o 4.

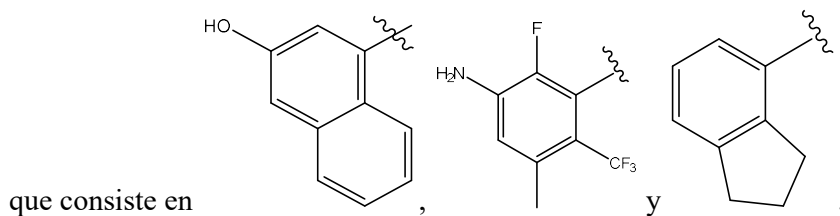
[0349] Forma de realización 6: El compuesto de la forma de realización 5 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo

que consiste en , y , en donde cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, -OC(=O)CH=CH₂ e hidroxilo, y p es 0, 1, 2, 3 o 4.

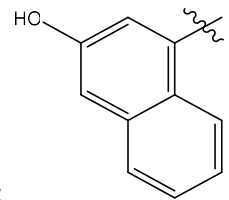
[0350] Forma de realización 7: El compuesto de la forma de realización 5 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo



[0351] Forma de realización 8: El compuesto de la forma de realización 7 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo



[0352] Forma de realización 9: El compuesto de la forma de realización 8 o una sal de

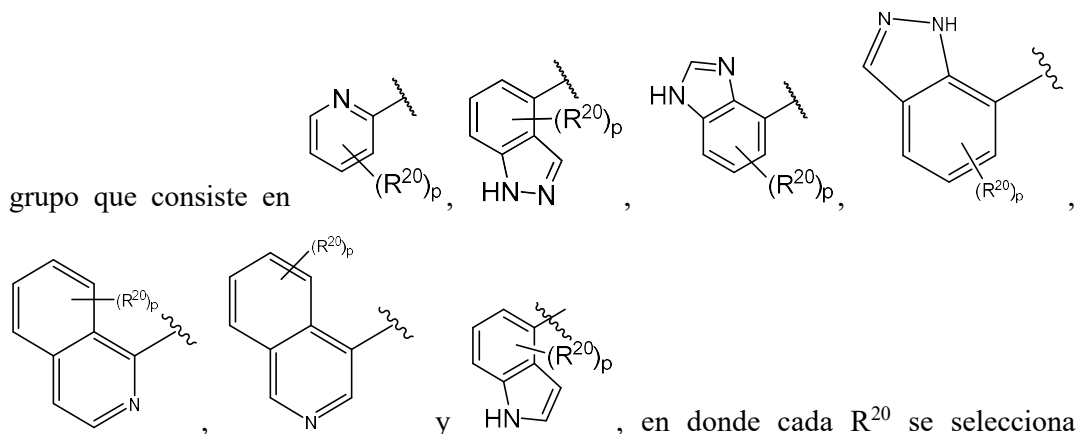


este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es:

[0353] Forma de realización 10: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo

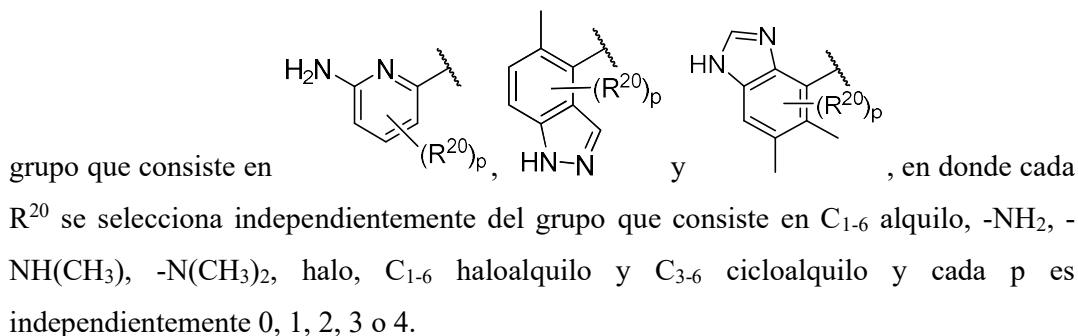
que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo y halo.

[0354] Forma de realización 11: El compuesto de la forma de realización 10 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del

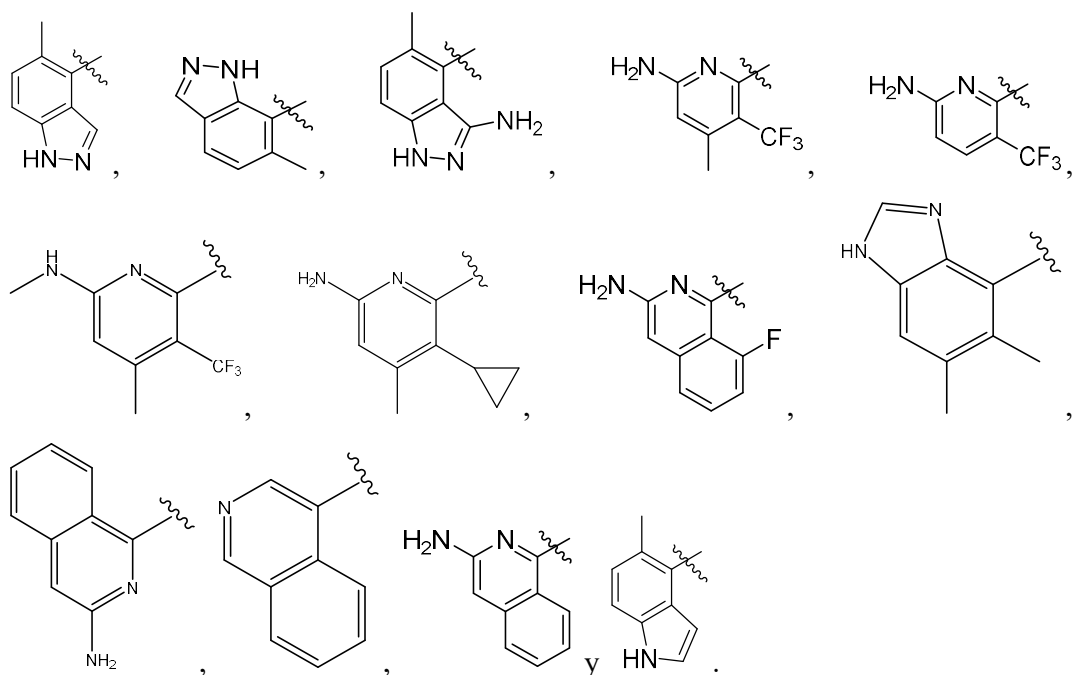


independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo y C_{3-6} cicloalquilo y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

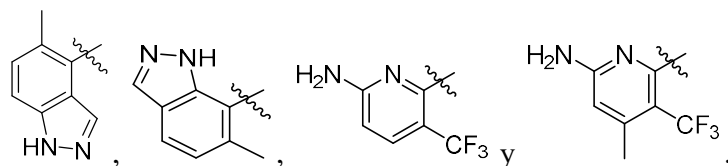
[0355] Forma de realización 12: El compuesto de la forma de realización 11 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del



[0356] Forma de realización 13: El compuesto de la forma de realización 11 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



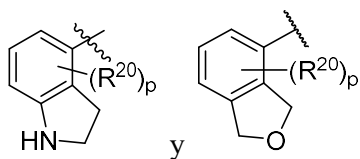
[0357] Forma de realización 14: El compuesto de la forma de realización 13 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



[0358] Forma de realización 15: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es hidrógeno.

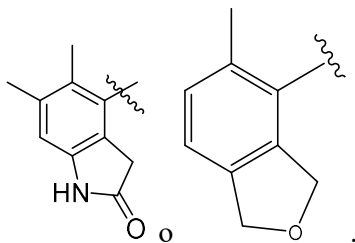
[0359] Forma de realización 16: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo y oxo.

[0360] Forma de realización 17: El compuesto de la forma de realización 16 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



, en donde cada R^{20} es independientemente C_{1-6} alquilo; y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0361] Forma de realización 18: El compuesto de la forma de realización 17 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 tiene la siguiente estructura:



[0362] Forma de realización 19: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

[0363] Forma de realización 20: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Z^1 es N; Z^2 es $C(R^{10})$ o $C(-L-R^{10a})$; y Z^3 es N.

[0364] Forma de realización 21: El compuesto de la forma de realización 20 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Z^2 es $C(R^{10})$, y R^{10} es H.

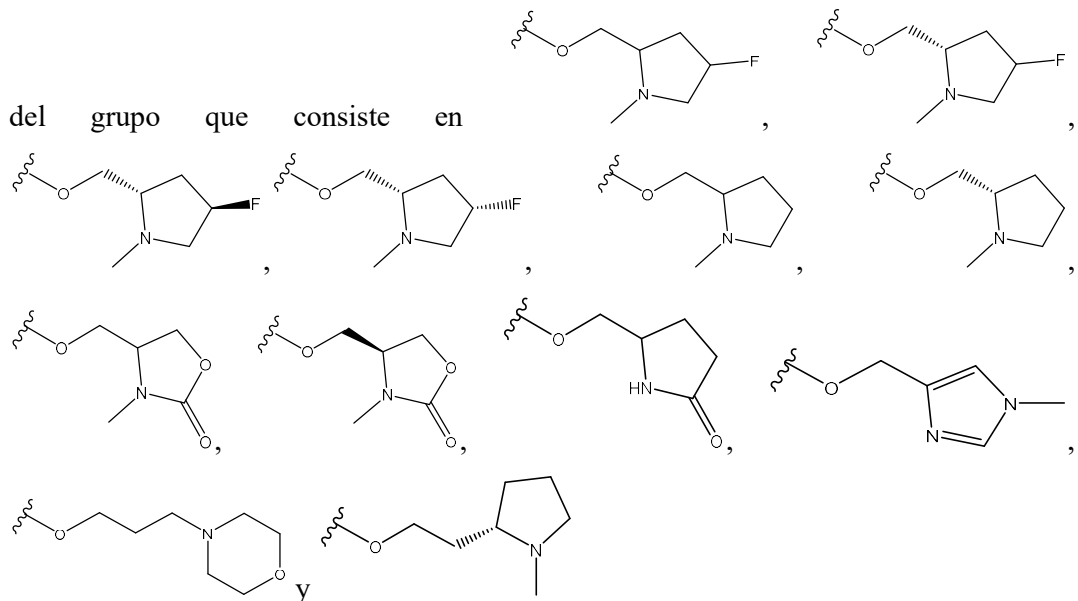
[0365] Forma de realización 22: El compuesto de la forma de realización 20 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Z^2 es $C(-L-R^{10a})$.

[0366] Forma de realización 23: El compuesto de la forma de realización 22, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde L es O.

[0367] Forma de realización 24: El compuesto de la forma de realización 22 o la forma de realización 23 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en heterociclilalquilo y heteroarilalquilo, en donde cada heterociclilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más L^d .

[0368] Forma de realización 24: El compuesto de la forma de realización 24 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde cada L^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno y C_{1-6} alquilo.

[0369] Forma de realización 25: El compuesto de la forma de realización 22 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde $-L-R^{10a}$ se selecciona

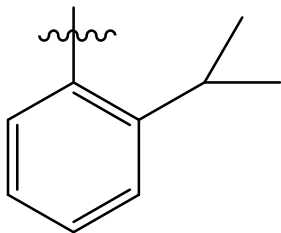


[0370] Forma de realización 27: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; y Z^3 es N.

[0371] Forma de realización 28: El compuesto de la forma de realización 27 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^9 es arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo.

[0372] Forma de realización 29: El compuesto de la forma de realización 28 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^9 es fenilo sustituido con isopropilo.

[0373] Forma de realización 30: El compuesto de la forma de realización 29 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^9 es



[0374] Forma de realización 31: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 27-30, en donde R^{10} es oxo.

[0375] Forma de realización 32: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; e Y^3 es $C(R^3)$.

[0376] Forma de realización 33: El compuesto de la forma de realización 32 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y C_1-C_6 alquilo.

[0377] Forma de realización 34: El compuesto de la forma de realización 33 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo.

[0378] Forma de realización 35: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; e Y^3 es N.

[0379] Forma de realización 36: El compuesto de la forma de realización 35 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 es H.

[0380] Forma de realización 37: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_{1-6} alquilo y oxo.

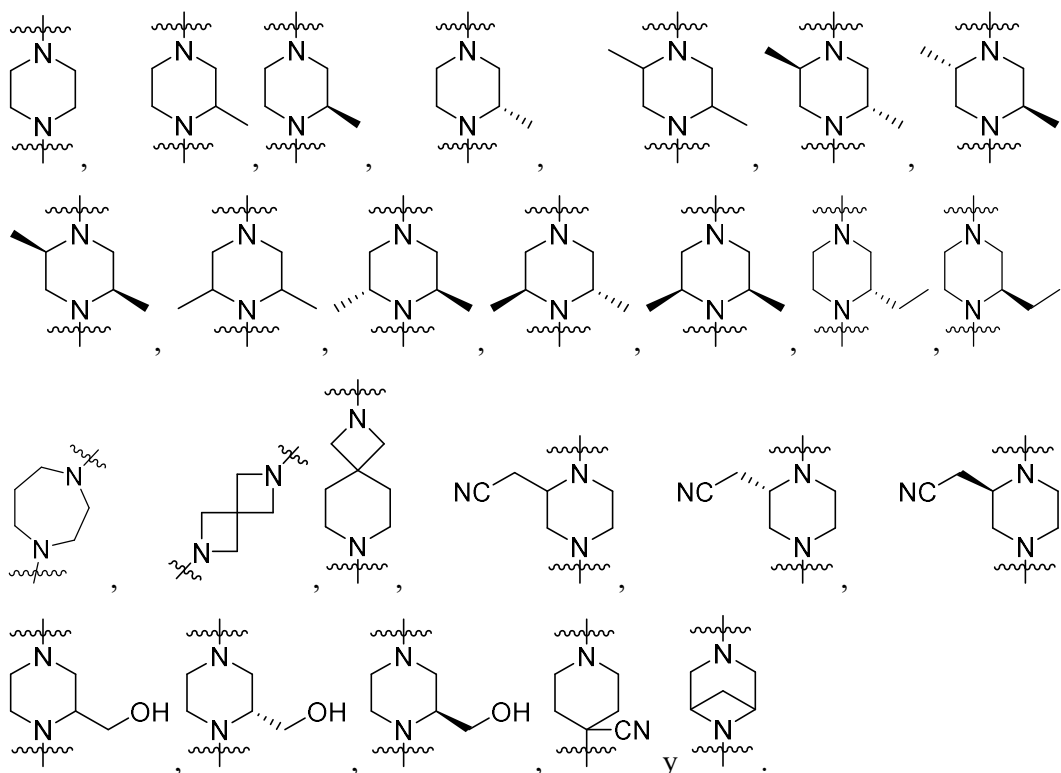
[0381] Forma de realización 38: El compuesto de la forma de realización 37 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_3 alquilo y oxo.

[0382] Forma de realización 39: El compuesto de la forma de realización 37 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, fenilo sustituido con isopropilo y oxo.

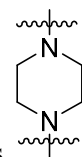
[0383] Forma de realización 40: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros, que se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo

que consiste en C₁₋₆ alquilo, ciano, C₁₋₆ cianoalquilo y C₁₋₆ hidroxialquilo; en donde dos sustituyentes geminales pueden unirse para formar un espiroheterociclilo de 4 a 7 miembros.

[0384] Forma de realización 41: El compuesto de la forma de realización 40 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X se selecciona del grupo que consiste en:



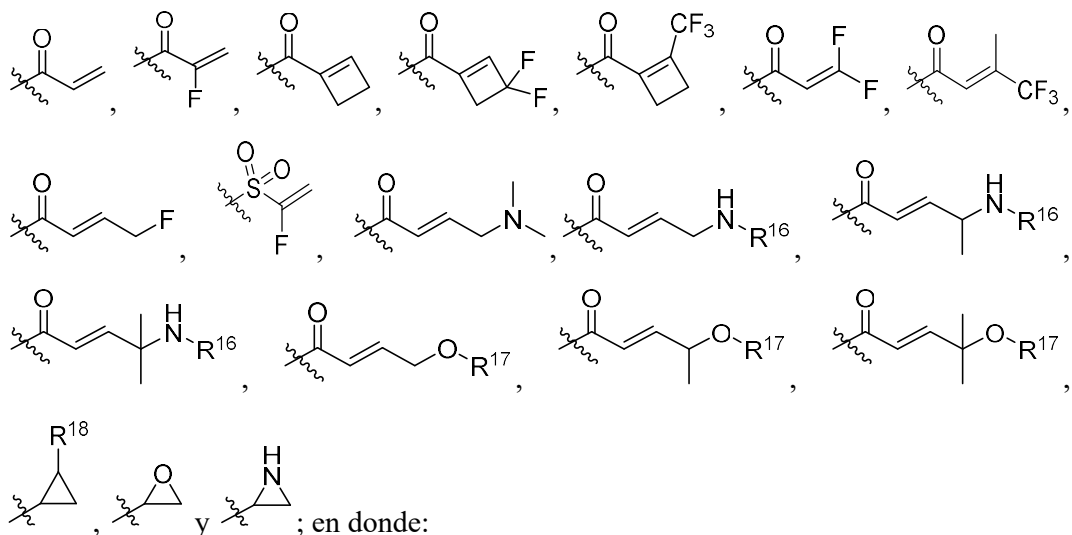
[0385] Forma de realización 42: El compuesto de la forma de realización 41 o una sal



de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X es

[0386] Forma de realización 43: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde n es 0.

[0387] Forma de realización 44: El compuesto de la forma de realización 1 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:

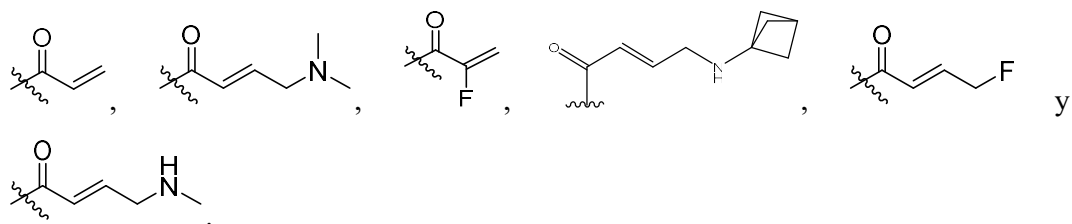


R^{16} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo y C_{3-6} cicloalquilo;

R^{17} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo; y

R^{18} es halo.

[0388] Forma de realización 45: El compuesto de la forma de realización 1 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



[0389] Forma de realización 46: El compuesto de la forma de realización 1 o una sal de

este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es .

[0390] Forma de realización 47: El compuesto de la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R^{14} y R^{15} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano y halo; en donde C_{1-6} alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metansulfonilo (mesilo), p-toluensulfonilo (tosilo), un grupo saliente de sulfonato de arilo o alquilo, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6}

alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₂ dialquilamino, C₃₋₆ cicloalquilamino y C₁₋₆ haloalcoxi.

[0391] Forma de realización 48: El compuesto de la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹³ y R¹⁴ juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos o R¹³ y R¹⁴ junto con los carbonos a los que cada uno está unido forman un C₃₋₇ cicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo; y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano y halo; en donde C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: C₁₋₆ alcanoilamino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₂ dialquilamino y C₁₋₆ haloalcoxi.

[0392] Forma de realización 49: El compuesto de la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno H.

[0393] Forma de realización 50: El compuesto de la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹³ es F y R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno H.

[0394] Forma de realización 51: El compuesto de la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹³ es H; uno de R¹⁴ y R¹⁵ es H; y el otro de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo, en donde el C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: C₁₋₆ alquilamino y C₃₋₆ cicloalquilamino.

[0395] Forma de realización 52: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Z¹ es N; Z² es C(R¹⁰) o C(-L-R^{10a}); Z³ es N; Y¹ está ausente; Y² es C(H)(R⁸); Y³ es C(R³); X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y n es 0.

[0396] Forma de realización 53: El compuesto de la forma de realización 52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R³, R⁴, R⁵, R⁸ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, C₃₋₇ cicloalquilo y C₁₋₆ alquilo.

[0397] Forma de realización 54: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en

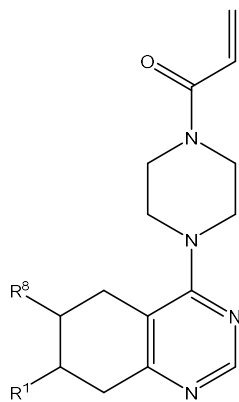
donde Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N ; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es $C(R^3)$; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; y n es 0.

[0398] Forma de realización 55: El compuesto de la forma de realización 54 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_{1-6} alquilo y oxo.

[0399] Forma de realización 56: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-3 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Z^1 es $N(R^9)$; Z^2 es $C(R^{10})$; Z^3 es N ; Y^1 está ausente; Y^2 es $C(H)(R^8)$; Y^3 es N ; X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros; y n es 0.

[0400] Forma de realización 57: El compuesto de la forma de realización 56 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 , R^5 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, arilo sustituido con C_{1-6} alquilo y oxo.

[0401] Forma de realización 58: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una Fórmula (IIa):

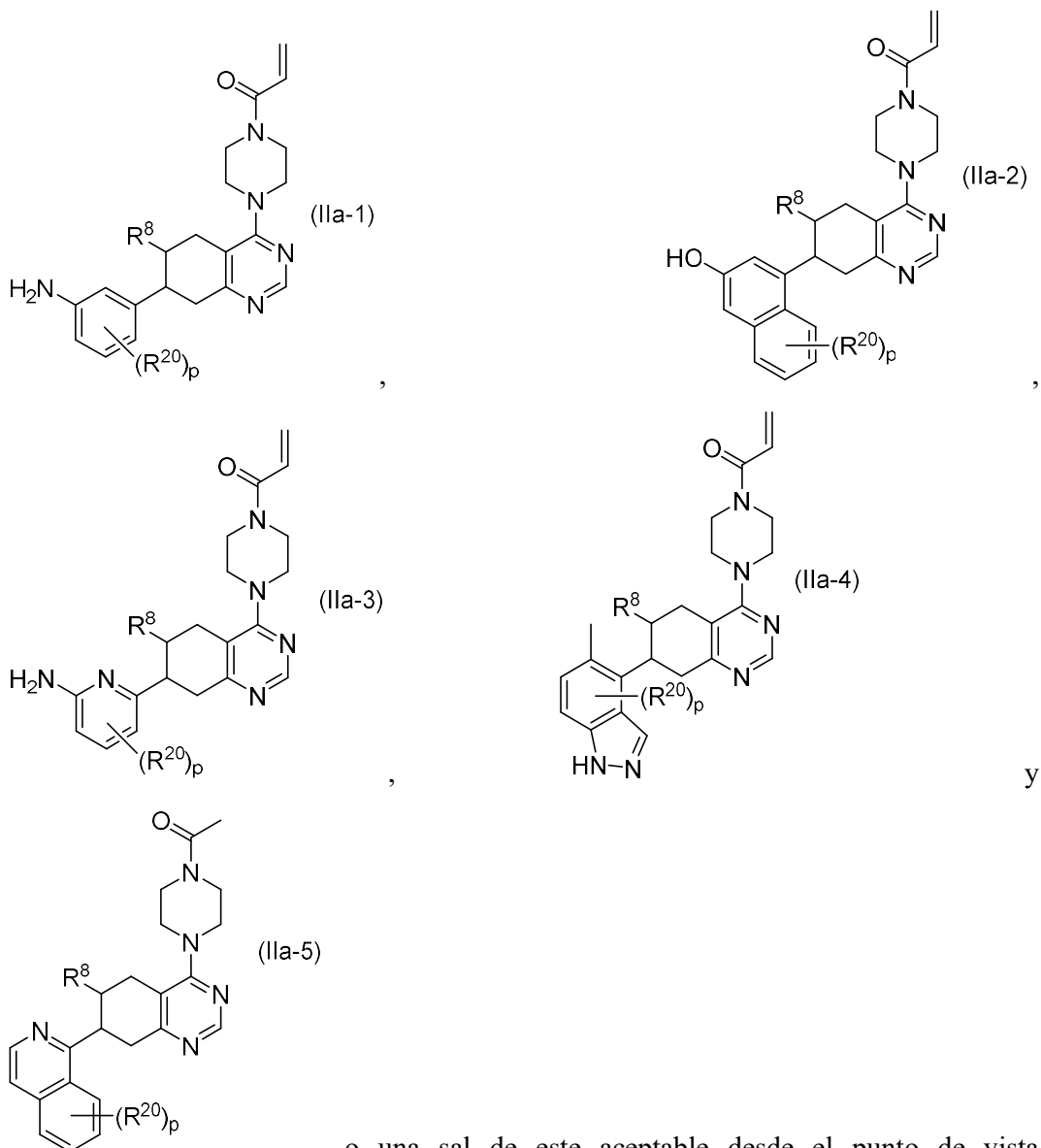


(IIa), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0402] Forma de realización 59: El compuesto de la forma de realización 58 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo.

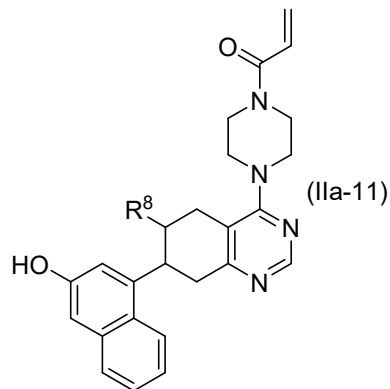
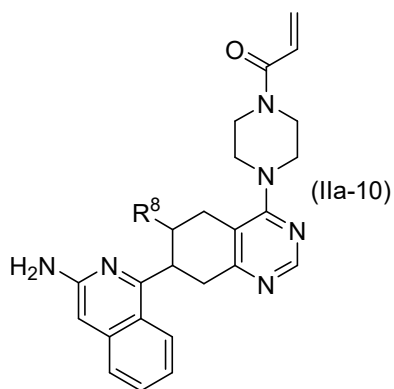
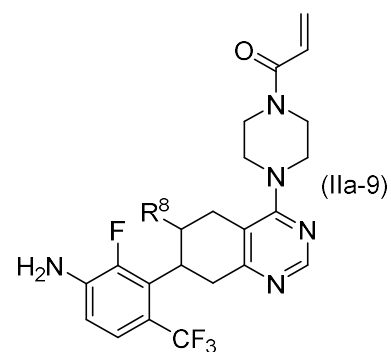
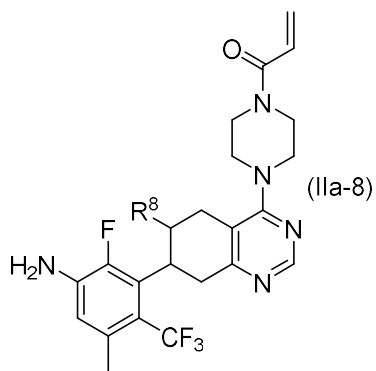
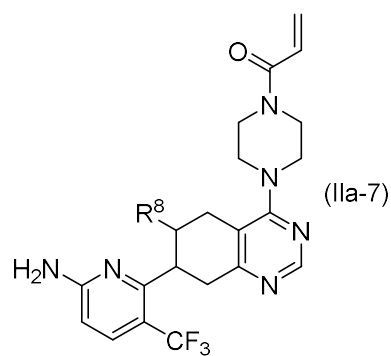
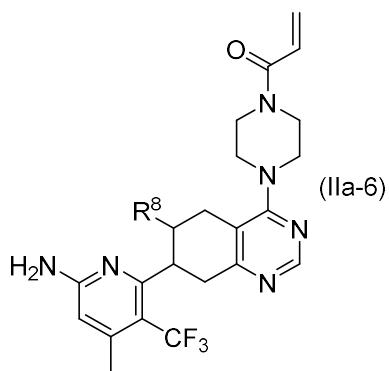
[0403] Forma de realización 60: El compuesto de la forma de realización 59 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H , metilo e isopropilo.

[0404] Forma de realización 61: El compuesto de la forma de realización 58 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, halo, C₁₋₆ haloalquilo, hidroxilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo y -OC(=O)CH=CH₂; y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0405] Forma de realización 62: El compuesto de la forma de realización 58 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

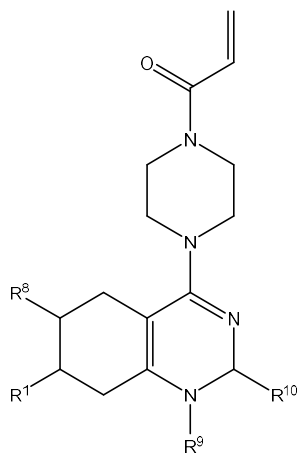


y

o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

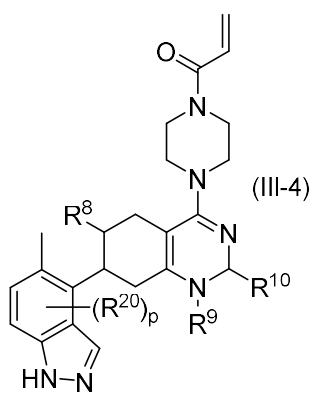
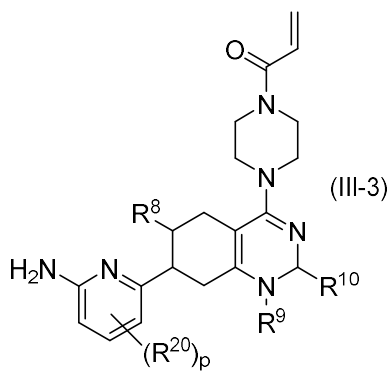
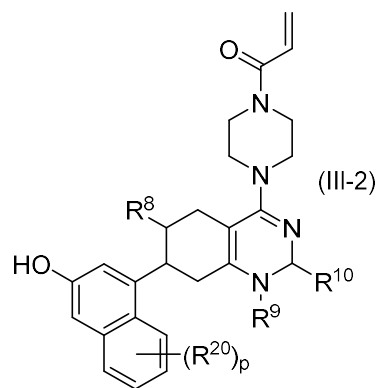
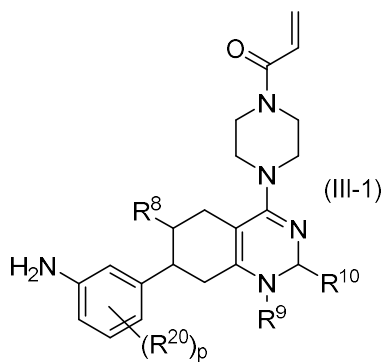
[0406] Forma de realización 63: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una Fórmula (III):



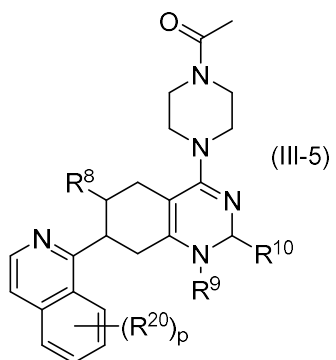
(III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0407] Forma de realización 64: El compuesto de la forma de realización 63 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 es hidrógeno; R^9 es arilo sustituido con C_{1-6} alquilo; y R^{10} es oxo.

[0408] Forma de realización 65: El compuesto de la forma de realización 63 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

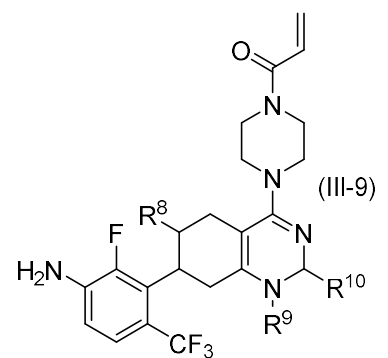
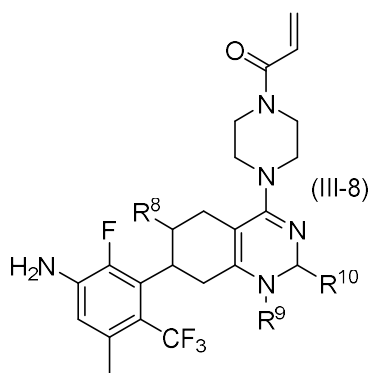
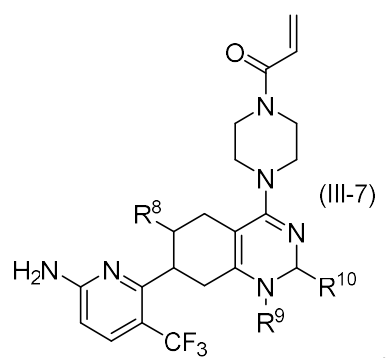
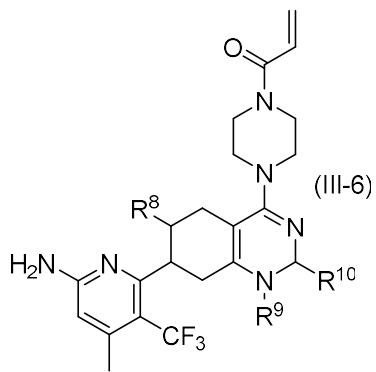


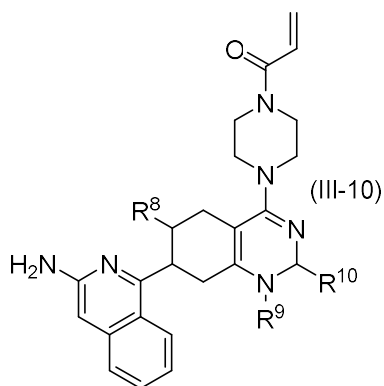
y



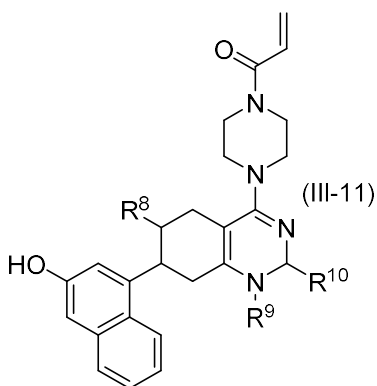
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{20} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$; y p es 0, 1, 2, 3 o 4.

[0409] Forma de realización 66: El compuesto de la forma de realización 63 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:





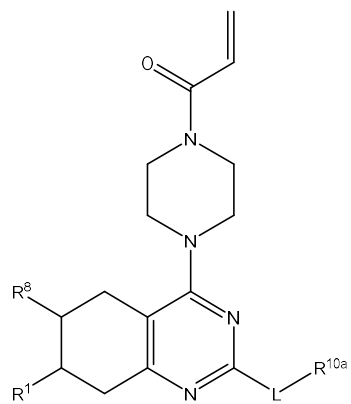
y



o una sal de este

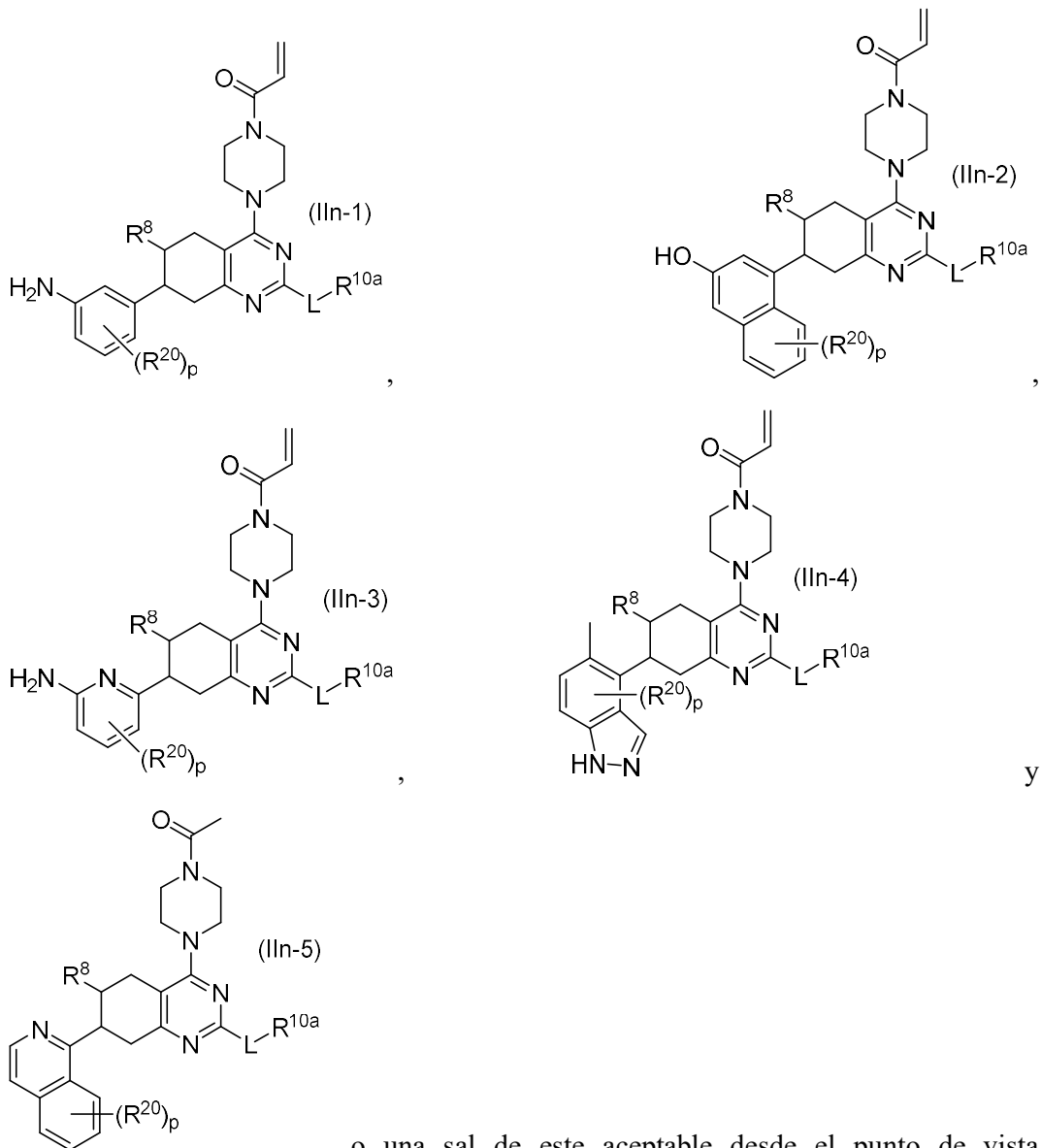
aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0410] Forma de realización 67: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una Fórmula (IIIn):



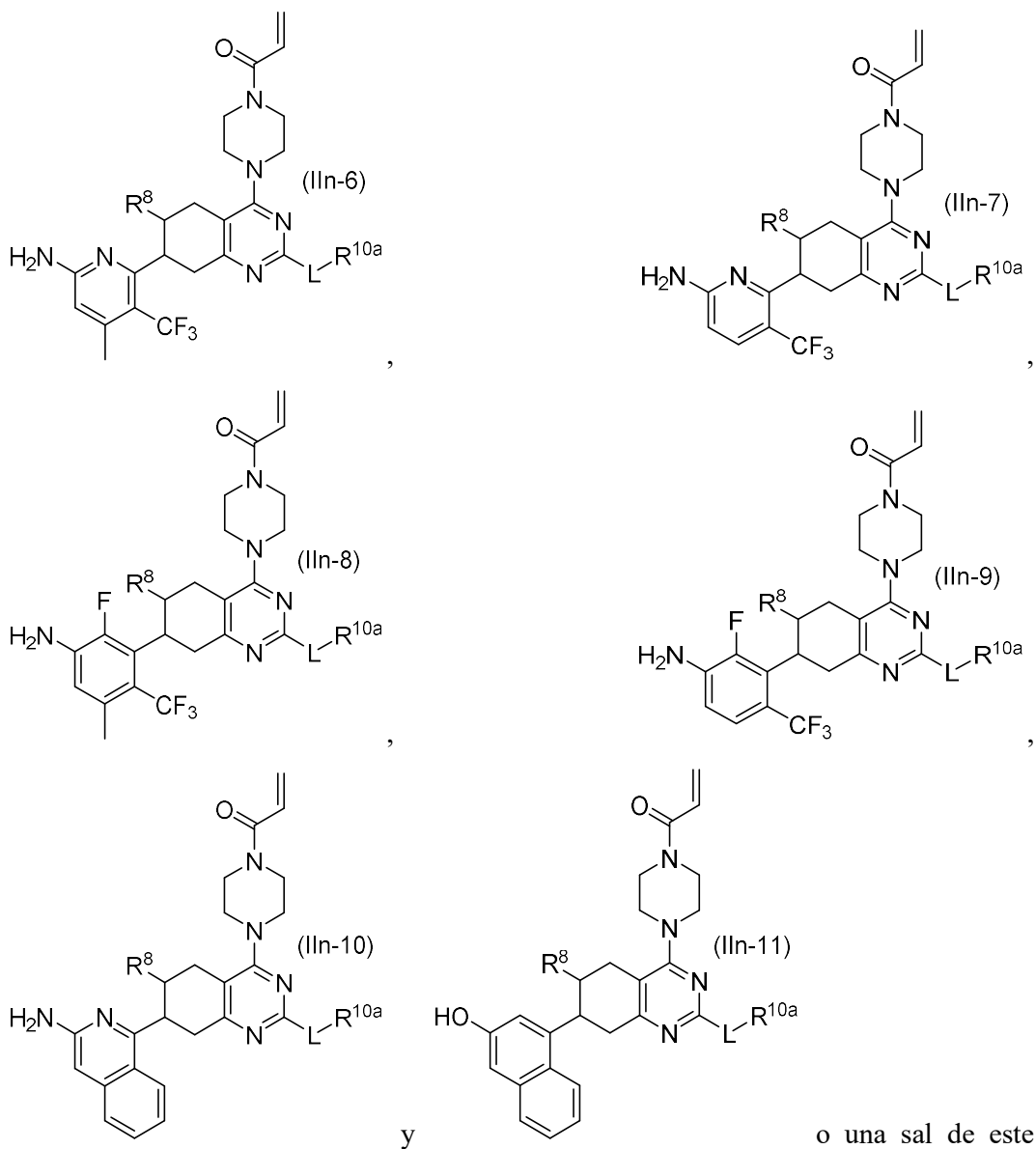
(IIIn), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0411] Forma de realización 68: El compuesto de la forma de realización 67 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



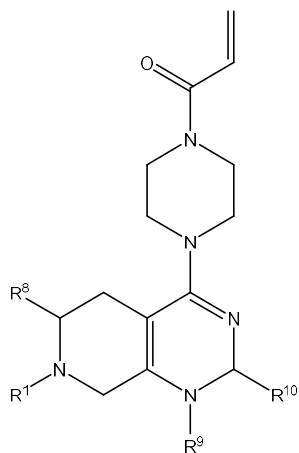
farmacéutico, en donde cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, halo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y $-OC(=O)CH=CH_2$; y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0412] Forma de realización 69: El compuesto de la forma de realización 67 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



acceptable from the pharmaceutical point of view.

[0413] Form of realization 70: The compound of the form of realization 1 or the form of realization 2 or a salt of this acceptable from the pharmaceutical point of view, which has a Formula (IIm):



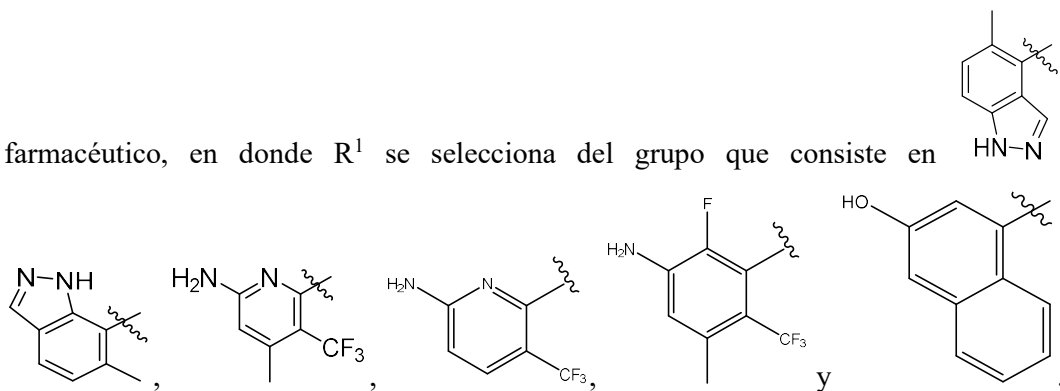
(IIIm), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico.

[0414] Forma de realización 71: El compuesto de la forma de realización 70 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^8 es hidrógeno; R^9 es arilo sustituido con C_{1-6} alquilo; y R^{10} es oxo.

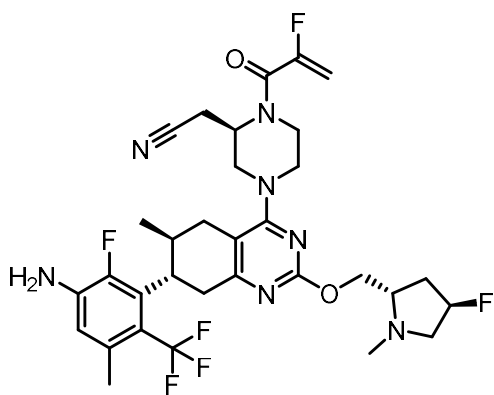
[0415] Forma de realización 72: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 58, 63, 67 o 70 o una sal de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



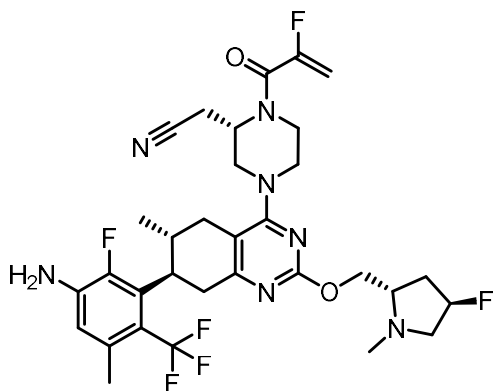
[0416] Forma de realización 73: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1, o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0417] Forma de realización 74: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene la siguiente estructura:



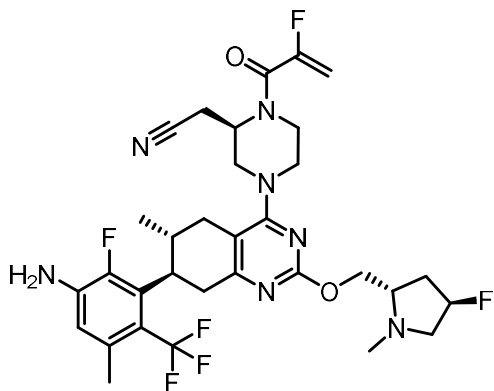
, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0418] Forma de realización 75: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene la siguiente estructura:



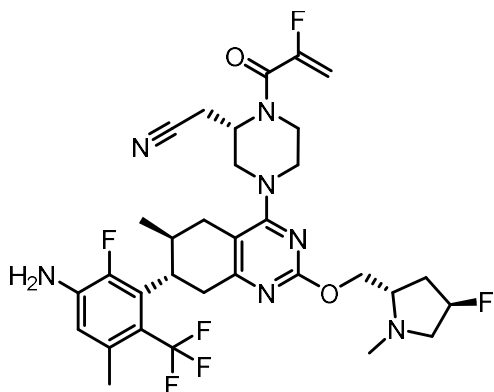
, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0419] Forma de realización 76: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene la siguiente estructura:



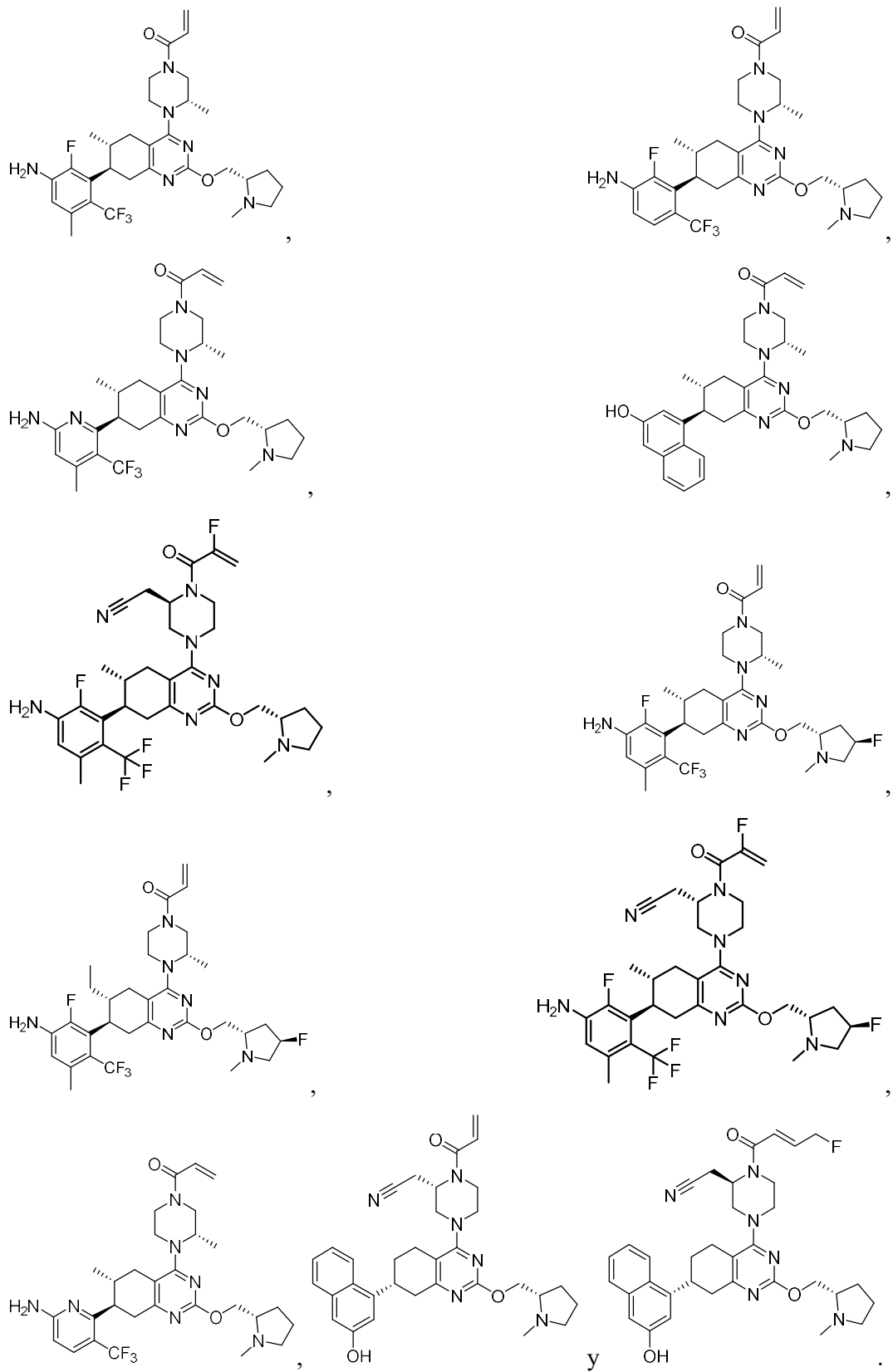
, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0420] Forma de realización 77: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene la siguiente estructura:



, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0421] Forma de realización 78: El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 2 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



[0422] Forma de realización 79: Un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Tabla 1.

[0423] Forma de realización 80: Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0424] Forma de realización 81: La composición farmacéutica de la forma de realización 80, en donde la composición farmacéutica se formula para administración oral.

[0425] Forma de realización 82: La composición farmacéutica de la forma de realización 80, en donde la composición farmacéutica se formula para inyección.

[0426] Forma de realización 83: Un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 80-82.

[0427] Forma de realización 84: El método de la forma de realización 83, en donde el individuo es un ser humano.

[0428] Forma de realización 85: El método de la forma de realización 83, en donde la administración es por vía oral.

[0429] Forma de realización 86: El método de la forma de realización 83, en donde la administración es por inyección.

[0430] Forma de realización 87: El método de la forma de realización 83, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras.

[0431] Forma de realización 88: El método de la forma de realización 83, en donde el cáncer es cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón o es pantumoral.

[0432] Forma de realización 89: El método de la forma de realización 83, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0433] Forma de realización 90: Un método para regular la actividad de una proteína mutante en G12C K-Ras, en donde el método comprende hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0434] Forma de realización 91: Un método para inhibir la proliferación de una población celular, en donde el método comprende poner en contacto la población celular con el compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0435] Forma de realización 92: El método de la forma de realización 91, en donde la inhibición de la proliferación se mide como una disminución en la viabilidad celular de la población celular.

[0436] Forma de realización 93: Un método para tratar un trastorno mediado por una mutación G12C de K-Ras en un individuo que lo necesita, en donde el método comprende:

determinar si el individuo tiene la mutación; y si se determina que el individuo tiene la mutación, administrar luego al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 80-82.

[0437] Forma de realización 94: El método de la forma de realización 93, en donde el trastorno es un cáncer.

[0438] Forma de realización 95: El método de la forma de realización 94, en donde el cáncer es cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón o es pantumoral.

[0439] Forma de realización 96: El método de la forma de realización 94, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0440] Forma de realización 97: Un método para preparar una proteína mutante en G12C K-Ras marcada, en donde el método comprende hacer reaccionar una proteína mutante en G12C K-Ras con un compuesto marcado de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para producir la proteína mutante en G12C K-Ras marcada.

[0441] Forma de realización 98: Un método para inhibir la metástasis tumoral que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 80-82 a un individuo que lo necesita.

[0442] Forma de realización 99: Un método para el tratamiento pantumoral del tumor de cáncer en un individuo que lo necesita, en donde el método comprende determinar si el individuo tiene un tumor con una mutación G12C en una proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras en el tumor y si el individuo tiene un tumor con la mutación, en donde se administra al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 80-82.

[0443] Forma de realización 100: El uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer.

[0444] Forma de realización 101: El uso de la forma de realización 100, en donde el medicamento se formula para administración oral.

[0445] Forma de realización 102: El uso de la forma de realización 100, en donde el medicamento se formula para inyección.

[0446] Forma de realización 103: El uso de la forma de realización 100, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras.

[0447] Forma de realización 104: El uso de la forma de realización 100, en donde el cáncer es cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón o es pantumoral.

[0448] Forma de realización 105: El uso de la forma de realización 100, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0449] Forma de realización 106: El uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

[0450] Forma de realización 107: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 80-82, para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

[0451] Forma de realización 108: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 80-82, para usar en un método para tratar el cáncer.

[0452] Forma de realización 109: El compuesto, la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la forma de realización 108, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras.

[0453] Forma de realización 110: El compuesto, la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la forma de realización 108, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón o es pantumoral.

[0454] Forma de realización 111: El compuesto, la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la forma de realización 108, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0455] Forma de realización 112: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-79 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 80-82, para usar en un método para inhibir la metástasis tumoral.

EJEMPLOS

[0456] Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y evaluación biológica de compuestos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y los preparados que siguen se proporcionan para permitir que las personas del oficio de nivel medio entiendan más claramente y pongan en práctica la presente invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino como ilustrativos y representativos de esta.

[0457] Algunas de las estructuras de compuesto proporcionadas en la presente contienen la denominación “asumida”. A menos que se indique lo contrario, el término “asumida” indica que la estereoquímica para el compuesto se asignó en función de la potencia y, por ende, podría ser diferente de aquella ilustrada para el compuesto.

[0458] En los Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

ACN – acetonitrilo

B₂pin₂ – bis(pinacolato)diboro

BINAP – (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

BOC – ter-butiloxicarbonilo

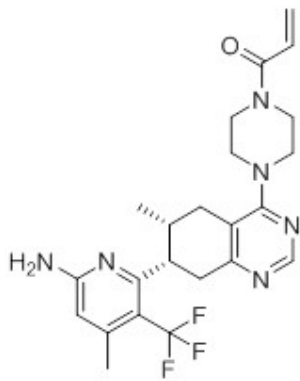
BOC₂O – dicarbonato de di-ter-butilo

B(O-iPr)₃ – borato de triisopropilo

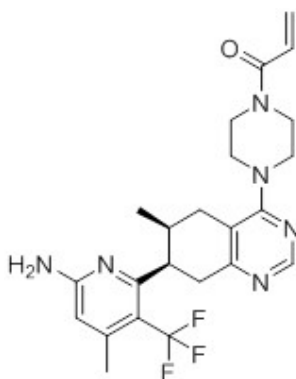
BOP – hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE – carbonato de dietilo
DCM – diclorometano
DDQ – 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DHP – 3,4-dihidro-2h-pirano
DIEA – N,N-diisopropiletilamina
DIPEA – N,N-diisopropiletilamina
DMA – N,N-dimetilacetamida
DMAP – 4-dimetilaminopiridina
DMF – N,N-dimetilformamida
DMSO – dimetil sulfóxido
EA – acetato de etilo
EtOAc – acetato de etilo
EtOH – etanol o alcohol etílico
HATU – 1-(bis(dimetilamino)metilen)-1H-1λ⁴-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-4-io 3-óxido
hexafluorofosfato(V)
HC(OMe)₃— trimetoximetano
IPAC – iso-propilacetato
(i-PrO)₃B – borato de triisopropilo
KF – fluoruro de potasio
KHMDS – potasio bis(trimetilsilil)amida
KOAc – acetato de potasio
LDA – diisopropilamida de litio
LiHMDS – bis(trimetilsilil)amida de litio o hexametildisilazida de litio
m-CBPA o m-CPBA – ácido 3-cloroperoxibenzoico
MeCN – acetonitrilo
MeOH – metanol o alcohol metílico
MeONa – metóxido de sodio o metanolato de sodio
NBS – 1-bromo-2,5-pirrolidindiona
n-BuLi – n-butillitio
NIS – N-yodosuccinimida
NMP – 1-metil-2-pirrolidinona
Oxona – peroximonosulfato de potasio

P(t-Bu)₃HBF₄ – tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio
PCy₃ – triciclohexil fosfina
Pd/C – paladio sobre carbón
Pd₂(dba)₃ – bis(dibencilidenacetona)paladio
Pd₂(dba)₃CHCl₃ – tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) cloroformo
Pd(PPh₃)₂Cl₂ – bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro
Pd(dppf)Cl₂ – 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro
Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ – [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano
Pd(OAc)₂ – acetato de paladio (II)
Pd(pph₃)Cl₂ – cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
PE – éter de petróleo
PMBCl – 4-metoxibencilcloruro
PMB – p-metoxibencilo
P(t-Bu)₃HBF₄ – tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfina
RBF – fluoruro de rubidio
[Rh(COD)Cl]₂ – dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I)
r.t. – temperatura ambiente
SEMCl – cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SEM – 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SFC – cromatografía de fluido supercrítico
Sn₂(n-Bu)₆ – hexabutildiestaño
TBSCl – cloruro de ter-butildimetilsililo
t-BuOK – ter-butóxido de potasio
Tf₂O – anhídrido trifluorometansulfónico
TFA – ácido trifluoroacético
THF – tetrahidrofurano
THP – tetrahidropirano
TMG – tetrametilguanidina
Tol – tolueno
TsOH – ácido p-toluensulfónico
Zn(Me)₂ – dimetilzinc

Ejemplos 1a y 1b

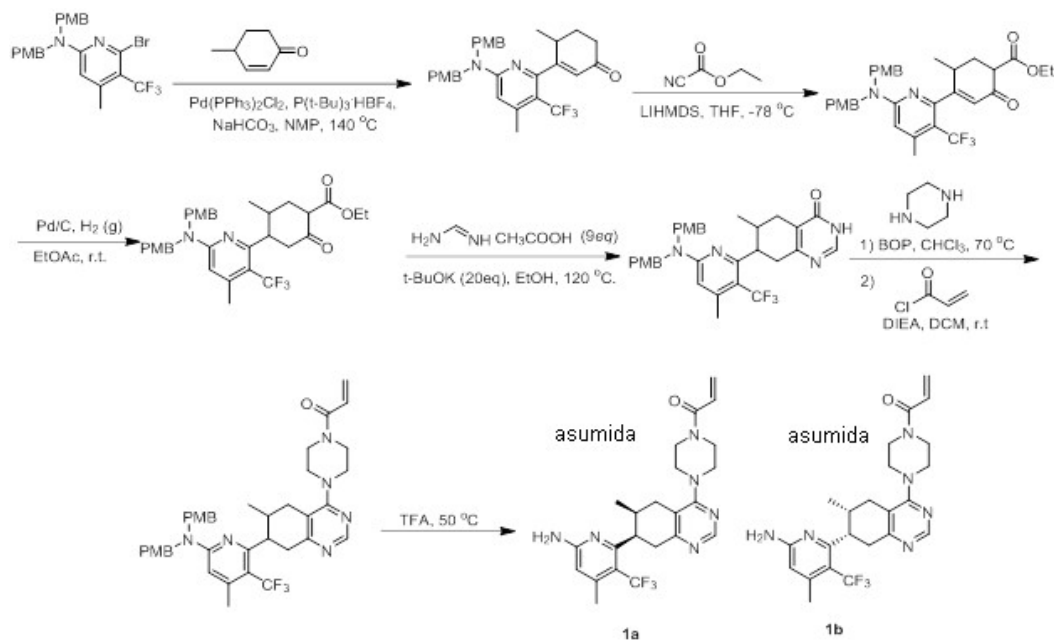
Ejemplo 1a



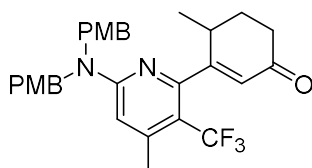
Ejemplo 1b

1-(4-((6R,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 1a);

1-(4-((6S,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 1b)

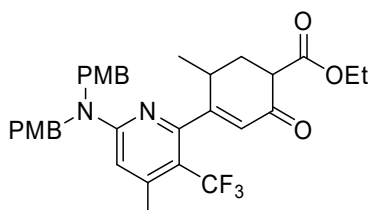


Etapa 1: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohex-2-en-1-ona



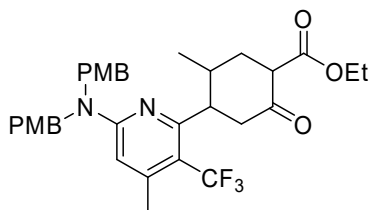
[0459] En nitrógeno, una solución de 6-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (9,00 g, 18,18 mmol), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (3,96 g, 36,36 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,30 g, 1,80 mmol), tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfina (1,10 g, 3,60 mmol) y bicarbonato de sodio (4,60 g, 54,54 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (30 ml) se agitó durante 10 horas a 140 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (4/1) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohex-2-en-1-ona (2,20 g, 4,20 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 525,2 [M+H]⁺.

Etap 2: etil-4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato



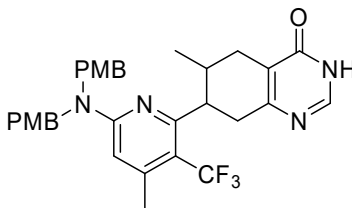
[0460] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohex-2-en-1-ona (2,20 g, 4,20 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (5,5 ml, 5,46 mmol, 1,0M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego, se agregó por goteo cianoformiato de etilo (0,60 g, 6,29 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (1,40 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 597,2 [M+H]⁺.

Etap 3: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



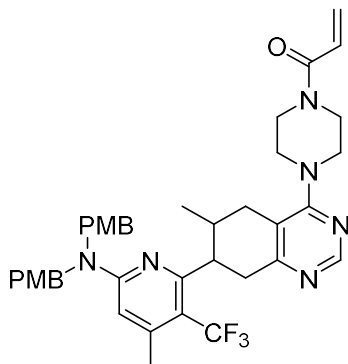
[0461] En hidrógeno, a una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (1,40 g, 2,34 mmol) en acetato de etilo (100 ml), se agregó Pd/C (10 %) (1,40 g) y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,00 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 599,3 [M+H]⁺.

Etapas 4: 7-(6-(bis(4-metoxibenzil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona



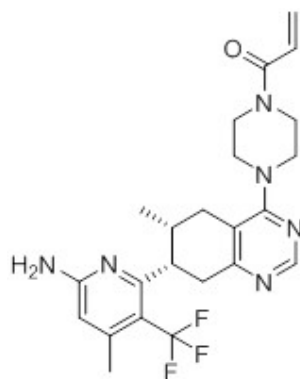
[0462] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,00 g, crudo), acetato de formamidina (1,70 g, 16,70 mmol) y ter-butóxido de potasio (3,80 g, 33,41 mmol) en alcohol etílico (50 ml) se agitó a 120 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se ajustó a pH = 7 con HCl/1,4-dioxano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/alcohol metílico (20/1) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,40 g, 0,64 mmol, 38,3 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI, m/z): 579,3 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

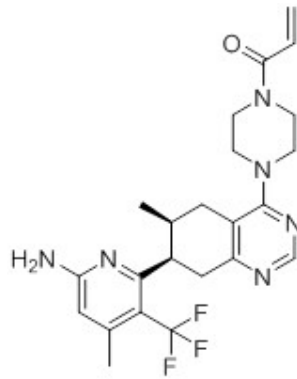


[0463] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (370,0 mg, 0,64 mmol), piperazina (550,8 mg, 6,39 mmol) y BOP (565,6 mg, 1,28 mmol) en cloroformo (6 ml) se agitó a 70 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), y cloruro de acrilóilo (0,15 ml, 12,79 mmol) se agregó por goteo y se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo 0-80 % en agua) para obtener 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (70,0 mg, 0,10 mmol, 15,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 701,3 [M+H]⁺.

Etapa 6: 1-(4-((6R,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 1a**); 1-(4-((6S,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 1b**)



Ejemplo 1a



Ejemplo 1b

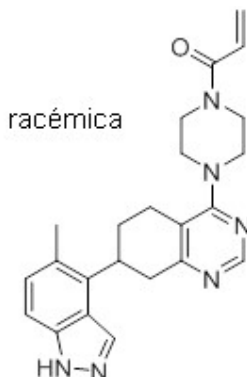
[0464] Una solución de 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (70,0 mg, 0,10 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19×150mm, 5µm; Fase móvil A: Agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 ml/min; gradiente: 31 % de B a 54 % de B en 7 min; 254/210 nm; Rt: 5,88 min para obtener 20 mg de producto como un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna CHIRALPAK IF2*25 cm, 5 µm; fase móvil: MTBE (10 mM de NH₃-MEOH): EtOH; Detector UV 254 nm) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica o configuraciones relativas de los compuestos del título se asignaron en función de las diferencias en potencia y RMN con respecto a trans-isómeros (Ejemplos 8a y 8b). No se determinaron las configuraciones absolutas de los compuestos del título.

[0465] **Ejemplo 1a:** 1-(4-((6R,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (5,3 mg, 0,012 mmol, 11,5 % de rendimiento, sólido blanco) ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,27 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,95 – 3,72 (m, 4H), 3,68 – 3,53 (m, 3H), 3,45 (brs, 2H), 2,85 – 2,53 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,03 (brs, 1H), 1,48 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 461,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: Chiralpak IF-3(0,46*5 cm,

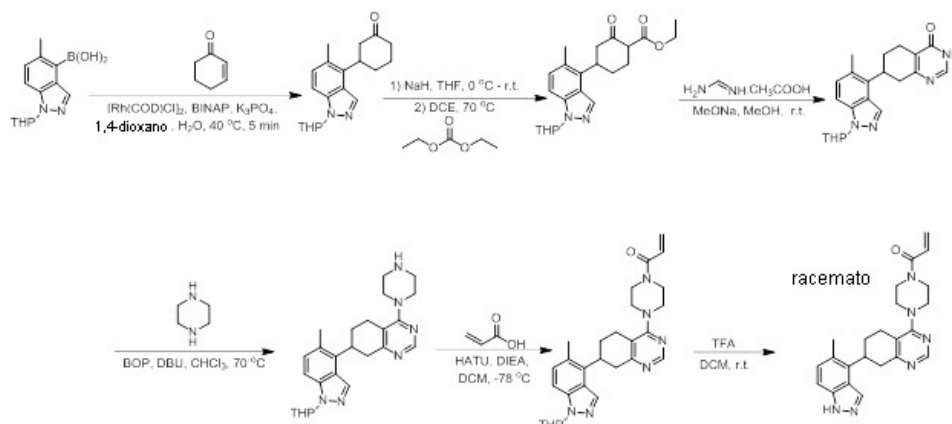
3um); detectada a 254nm; MtBE (0,1 % de DEA): EtOH = 90:10, 1,0ml/min); tiempo de retención: 1,259 min (pico más rápido).

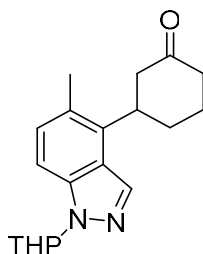
[0466] Ejemplo 1b: 1-(4-((6S,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (5,0 mg, 0,011 mmol, 10,9 % de rendimiento, solido blanco) ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,27 (s, 1H), 6,82 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,95 – 3,72 (m, 4H), 3,68 – 3,53 (m, 3H), 3,45 (brs, 2H), 2,85 – 2,53 (m, 4H), 2,26 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 2,03 (brs, 1H), 1,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Chiralpak IF-3(0,46*5 cm, 3um); detectada a 254nm; MtBE (0,1 % de DEA): EtOH = 90:10, 1,0ml/min); tiempo de retención: 1,932 min (pico más lento).

Ejemplo 2

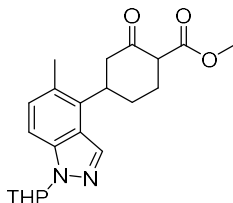


1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (racemato)



Etapa 1: 3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona

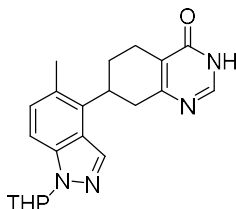
[0467] En nitrógeno, una solución de ácido (5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)borónico (1,07 g, 4,13 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (0,5 ml, 5,16 mmol), BINAP (482,6 mg, 0,77 mmol), dicloro(cicloocta-1,5-dien)rutenio(II) (108,5 mg, 0,39 mmol) y fosfato de potasio saturado acuoso (1,28 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 5 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/11) para obtener 3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona (0,55 g, 1,76 mmol, 34,1 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 313,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: etil 4-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato

[0468] A una solución de 3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona (1,00 g, 3,20 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), se agregó NaH (384,1 mg, 9,60 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego, carbonato de dietilo (0,78 ml, 6,40 mmol) se agregó por goteo y se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener etil 4-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (150,0 mg, 1,17 mmol,

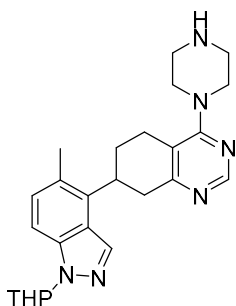
12,2 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 385,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0469] Una solución de etil 4-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (80,0 mg, 0,21 mmol), acetato de formamidina (75,7 mg, 0,73 mmol) y metóxido de sodio (56,2 mg, 1,04 mmol) en alcohol metílico (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se ajustó a pH =6,0 con HCl en 1,4-dioxano. La solución resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua =10 % - 40 %) para obtener 7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (57,0 mg, 0,16 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo blanco. LCMS (ESI, m/z): 365,2 [M+H]⁺.

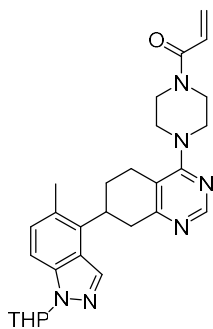
Etapa 4: 7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[0470] Una solución de 7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (120,0 mg, 0,33 mmol), piperazina (283,6 mg, 3,29 mmol), BOP (291,3 mg, 0,66 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml, 0,99 mmol) en cloroformo (3 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (5:1) para obtener 7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-

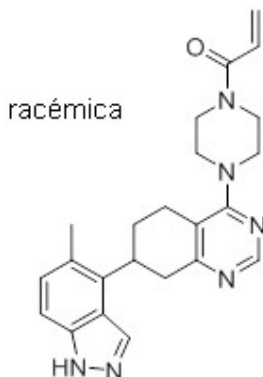
tetrahidroquinazolina (120,0 mg, 0,28 mmol, 84,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 433,2 [M+H]⁺.

Etap_____5: 1-[4-[7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0471] Una solución de 7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (120,0 mg, 0,28 mmol), ácido acrílico (99,9 mg, 1,39 mmol), HATU (158,2 mg, 0,42 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,83 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25°C durante 10 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante cloruro de amonio saturado acuoso, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para obtener 1-[4-[7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (60,0 mg, 0,12 mmol, 44,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 487,3 [M+H]⁺.

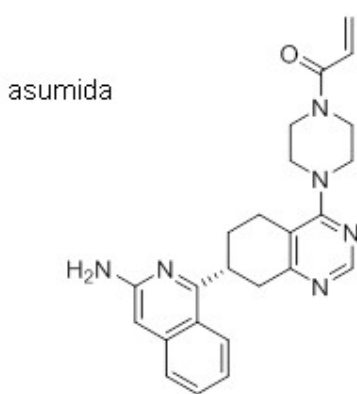
Etap_____6: 1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



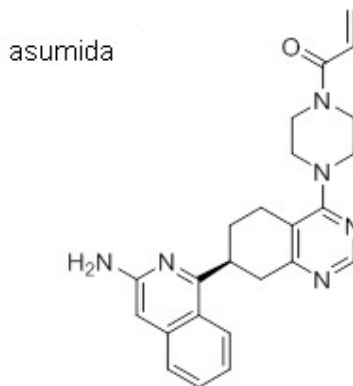
[0472] Una solución de 1-[4-[7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (60,0 mg, 0,12 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (5 ml) se agitó a 25°C durante 2 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua/0,05 % de TFA, Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 30 % de B a 70 % de B en 10 min; 254 nm. RT:[7 min]. Esto produjo 1-[4-[7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (12,9 mg, 0,03mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 403,2 [M+H]⁺.

[0473] **Ejemplo 2:** ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,51 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 5H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,14 – 2,92 (m, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H).

Ejemplos 3a y 3b



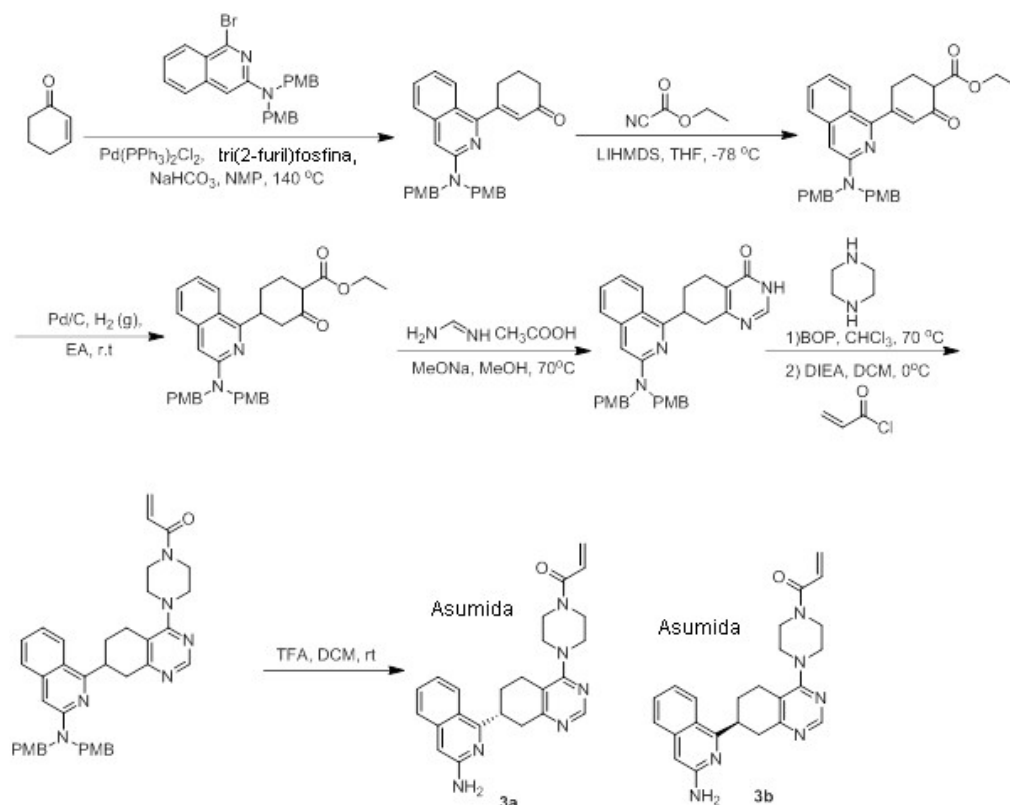
Ejemplo 3a



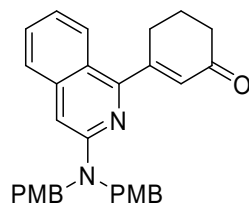
Ejemplo 3b

(R)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 3a);

(S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 3b)



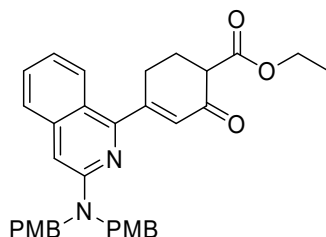
Etapa 1: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]ciclohex-2-en-1-ona



[0474] En nitrógeno, una solución de 1-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]isoquinolin-3-amina (11,00 g, 23,74 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (4,56 g, 47,48 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (1,67 g, 2,37 mmol), tri(2-furil)fosfina (1,10 g, 4,75 mmol) y bicarbonato de sodio (5,98 g, 71,22 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) se agitó durante 5 horas a 140 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]ciclohex-2-en-1-ona (7,00 g, 14,63 mmol, 50,5 % de rendimiento) como un aceite rojo. LCMS (ESI, m/z): 479,2 [M+H]⁺.

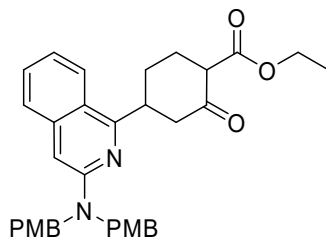
Etapa 2: etil

4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato



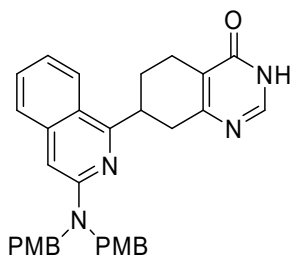
[0475] En nitrógeno, a una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]ciclohex-2-en-1-ona (7,00 g, 14,63 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), se agregó por goteo litio bis(trimetilsilil)amida (58,5 ml, 58,51 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego, cianoformiato de etilo (4,35 g, 43,88 mmol) se agregó por goteo y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (8/1) para obtener etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (3,80 g, 6,35 mmol, 43,4 % de rendimiento) como un aceite rojo. LCMS (ESI, m/z): 551,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



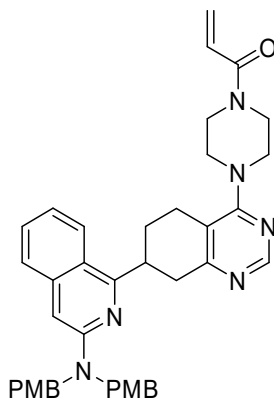
[0476] En hidrógeno, a una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (3,40 g, 6,17 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se agregó Pd/C (1,00 g, 6,17 mmol) y se agitó durante 2 horas a 25 °C. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (7:1) para obtener etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,80 g, 3,26 mmol, 47,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 553,3 [M+H]⁺.

Etapa 4: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0477] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,80 g, 3,26 mmol), metóxido de sodio (1,76 g, 32,57 mmol) y acetato de formamidina (2,03 g, 19,54 mmol) en alcohol metílico (10 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/alcohol metílico (10/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,70 g, 1,31 mmol, 37,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 533,2 [M+H]⁺.

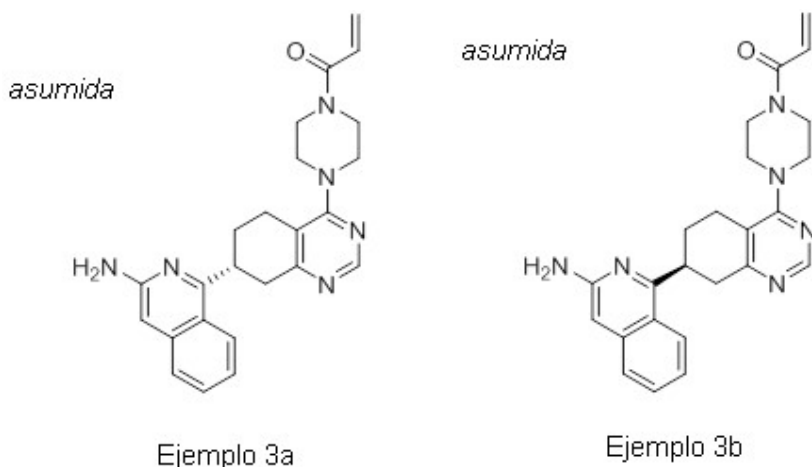
Etapa 5: 1-[4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0478] Una solución de piperazina (0,57 g, 6,57 mmol), 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,70 g, 1,31 mmol), hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,87 g, 1,97 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,39 ml, 2,63 mmol) en cloroformo (8 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. Luego, cloruro de acrilóilo (0,36 g, 3,94 mmol) se agregó por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/alcohol metílico (10/1) para obtener 1-[4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (0,40 g, 0,42 mmol, 31,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 655,3 [M+H]⁺.

Etapa 6: (R)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 3a**) y (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 3b**)



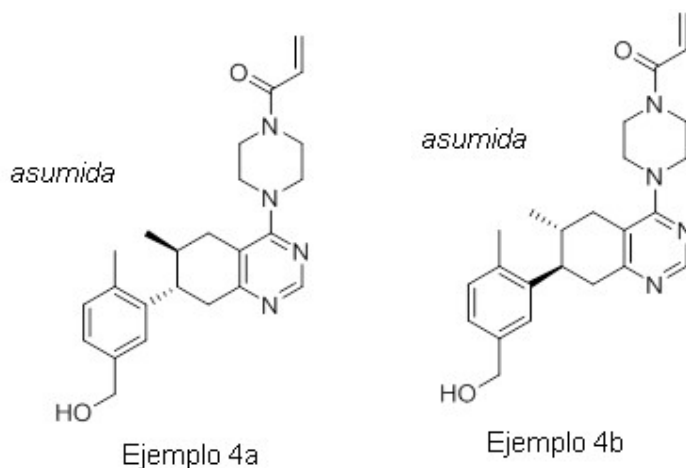
[0479] Una solución de 1-[4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-1-isoquinolil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (0,40 g, 0,42 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (4 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. Luego, el crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna YMC-Actus Triart C18 30×250mm, 5µm; Fase móvil A: agua (10mmol/l de bicarbonato de amonio), Fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 33 % de B a 52 % de B en 7 min; 254/220 nm; Rt: 5,77 min para obtener el producto. La mezcla de enantiómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK ID-03, 2,0cm I.D*25cm L(5µm); Fase móvil A: hexano: diclorometano = 3:1 (10mM NH₃-MeOH) --HPLC, Fase móvil B: IPA --HPLC; velocidad de flujo: 18 ml/min; gradiente: 50 de B a 50 de B en 22 min; 220/254 nm; RT1: 12,518; RT2: 16,645 para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de los compuestos del título se asignó en función de los datos de potencia.

[0480] **Ejemplo 3a:** (R)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (11,3 mg, 0,026 mmol, 6,4 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,50 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H),

7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,27 – 4,11 (m, 1H), 3,96 – 3,71 (m, 4H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,52 – 3,35 (m, 3H), 3,20 – 2,92 (m, 2H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,23 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 415,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK ID-3 (4,6*50 mm, 3 μ m); detectada a 254 nm ; n-hexano/IPA=50/50; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 12,518 min (pico más rápido).

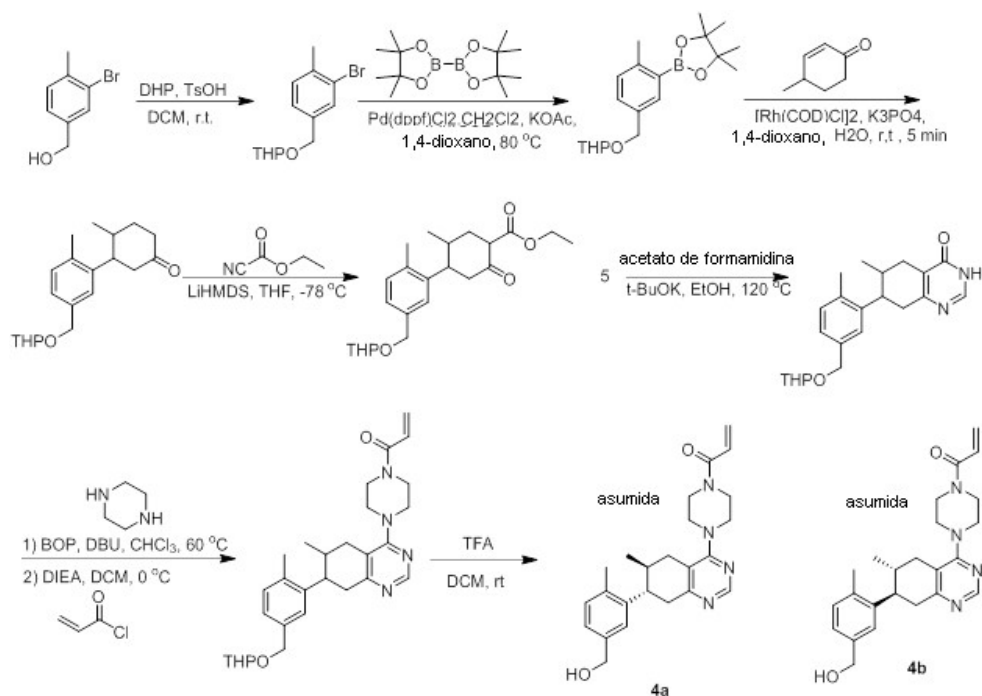
[0481] Ejemplo 3b: (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (11,5 mg, 0,028 mmol, 6,6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,50 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,27 – 4,11 (m, 1H), 3,96 – 3,71 (m, 4H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,52 – 3,35 (m, 3H), 3,20 – 2,92 (m, 2H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,23 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 415,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK ID-3 (4,6*50 mm, 3 μ m); detectada a 254 nm ; n-hexano/IPA=50/50; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 16,645 min (pico más lento).

Ejemplos 4a y 4b

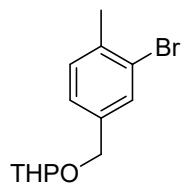


1-(4-((6S,7S)-7-(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 4a);

1-[4-[(6R,7R)-7-[5-(hidroximetil)-2-metil-fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 4b)

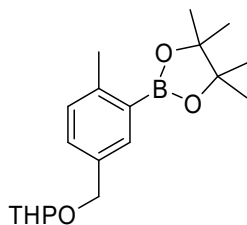


Etapa 1: 2-[(3-bromo-4-metil-fenil)metoxi]tetrahidropirano



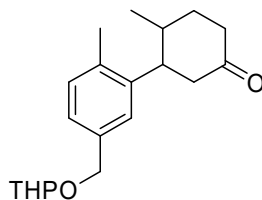
[0482] Una solución de (3-bromo-4-metil-fenil)metanol (9,00 g, 44,76 mmol) y ácido p-toluensulfónico (3,85 g, 22,38 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego, 3,4-dihidro-2h-pirano (7,53 g, 89,53 mmol) se agregó y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con carbonato de hidrógeno de sodio saturado acuoso y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 2-[(3-bromo-4-metil-fenil)metoxi]tetrahidropirano (9,20 g, 30,64 mmol, 68,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-1.3,2-dioxaborolano



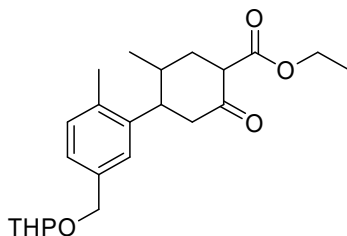
[0483] En nitrógeno, una solución de 2-[(3-bromo-4-metil-fenil)metoxi]tetrahidropirano (9,20 g, 30,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (16,4 g, 64,52 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (2,63 g, 3,23 mmol) y acetato de potasio (6,32 g, 64,52 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se agitó durante 40 minutos a 80 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-1.3,2-dioxaborolano (9,00 g, 27,09 mmol, 79,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3: 4-metil-3-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]ciclohexanona



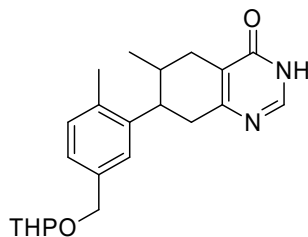
[0484] En nitrógeno, a una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-1.3,2-dioxaborolano (9,00 g, 27,09 mmol), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (3,28 g, 29,80 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (1,34 g, 2,71 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (10 ml) y se agitó durante 5 minutos a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 4-metil-3-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]ciclohexanona (4,50 g, 14,22 mmol, 47,2 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. LCMS: (ESI, m/z): 317,2 $[M+H]^+$

Etapa 4: etil 5-metil-4-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0485] En nitrógeno, a una solución de 4-metil-3-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]ciclohexanona (4,50 g, 14,22 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (14,22 ml, 14,22 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) y se agitó durante 10 minutos a -78 °C. Luego, se agregó por goteo cianoformiato de etilo (1,69 g, 17,07 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el etil 5-metil-4-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato crudo (5,00 g, crudo) como un aceite amarillo. El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS: (ESI, m/z): 389,2 $[M+H]^+$

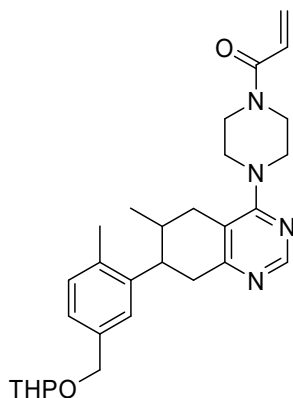
Etapa 5: 6-metil-7-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0486] Una solución de etil 5-metil-4-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (3,00 g, 7,72 mmol), acetato de formamidina (4,02 g, 38,61 mmol) y ter-butóxido de potasio (6,07 g, 54,05 mmol) en etanol (40 ml) se agitó a 120 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó PH = 7,0 con HCl/dioxano, se concentró al vacío, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (3/1) para obtener 6-metil-

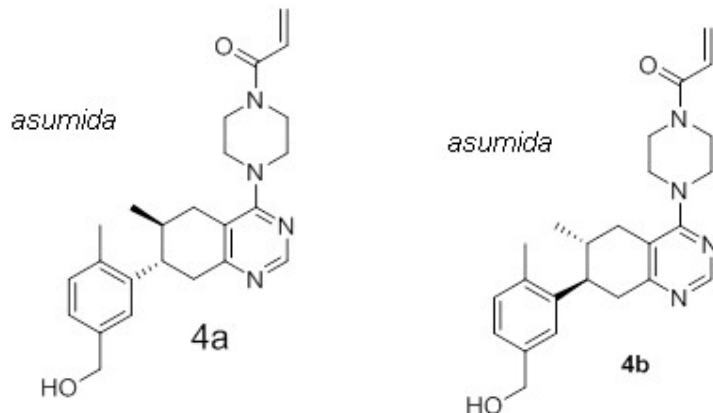
7-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (1,50 g, 3,74 mmol, 48,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): 369,2 $[M+H]^+$

Etap 6: 1-[4-[6-metil-7-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0487] Una solución de 6-metil-7-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (1,00 g, 2,71 mmol), piperazina (1,17 g, 13,57 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (2,40 g, 5,430 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,24 g, 8,14 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. Luego, una solución del producto crudo y etildiisopropilamina (0,70 g, 5,43 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Luego, cloruro de acrilóilo (0,25 g, 2,71 mmol) se agregó por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 1-[4-[6-metil-7-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona cruda (1,30 g, cruda). El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS: (ESI, m/z): 491,3 $[M+H]^+$

Etap 7: 1-(4-((6S,7S)-7-(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 4a**) y 1-[4-[(6R,7R)-7-[5-(hidroximetil)-2-metil-fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 4b**)



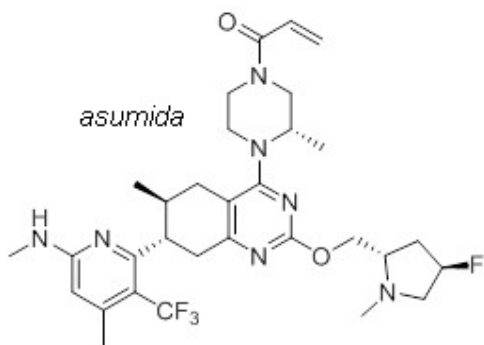
[0488] Una solución de 1-[4-[6-metil-7-[2-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (1,30 g, 2,65 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y 1,2-dicloroetano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el crudo. Luego, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: columna xbridge shield APP8 OBD, 30*150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (10 mmol/L bicarbonato de amonio), Fase móvil B: acetonitrilo (0,1 % dietilamina); velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 23 de B a 43 de B en 7 min; 254 nm; RT: 6,18 min para obtener el producto. La mezcla de enantiómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna: chiralpak ic, 2*25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: n-hexano/diclorometano =3/1(10 mM de amoníaco – metanol), Fase móvil B: etanol; velocidad de flujo: 40 ml/min; gradiente: 30 de B a 30 de B en 19 min; 220/254 nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0489] **Ejemplo 4a:** 1-(4-((6S,7S)-7-(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (57,5 mg, 0,14 mmol, 5,3 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) 8,48 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 5,7 Hz,

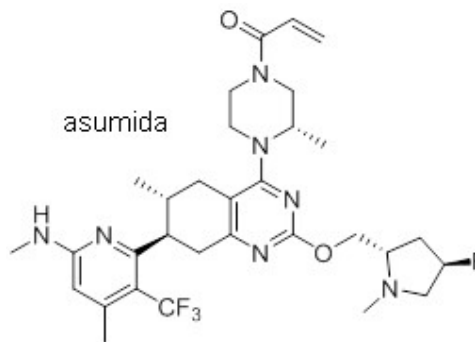
1H), 4,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84-3,43 (m, 6H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,81-2,55 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07-1,88 (m, 1H), 0,80 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: (ESI, m/z): 407,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3(4,6*50 mm, 3 μ m); detectada a 254 nm ; n-hexano/etanol =70/30; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 12,524 min (pico más rápido).

[0490] Ejemplo 4b: 1-[4-[(6R,7R)-7-[5-(hidroximetil)-2-metil-fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (52,7 mg, 0,13 mmol, 4,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) 8,48 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84-3,43 (m, 6H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,81-2,55 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07-1,88 (m, 1H), 0,80 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: (ESI, m/z): 407,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3(4,6*50 mm, 3 μ m); detectada a 254 nm ; n-hexano / etanol =70/30; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 14,975 min (pico más lento).

Ejemplos 5a y 5b



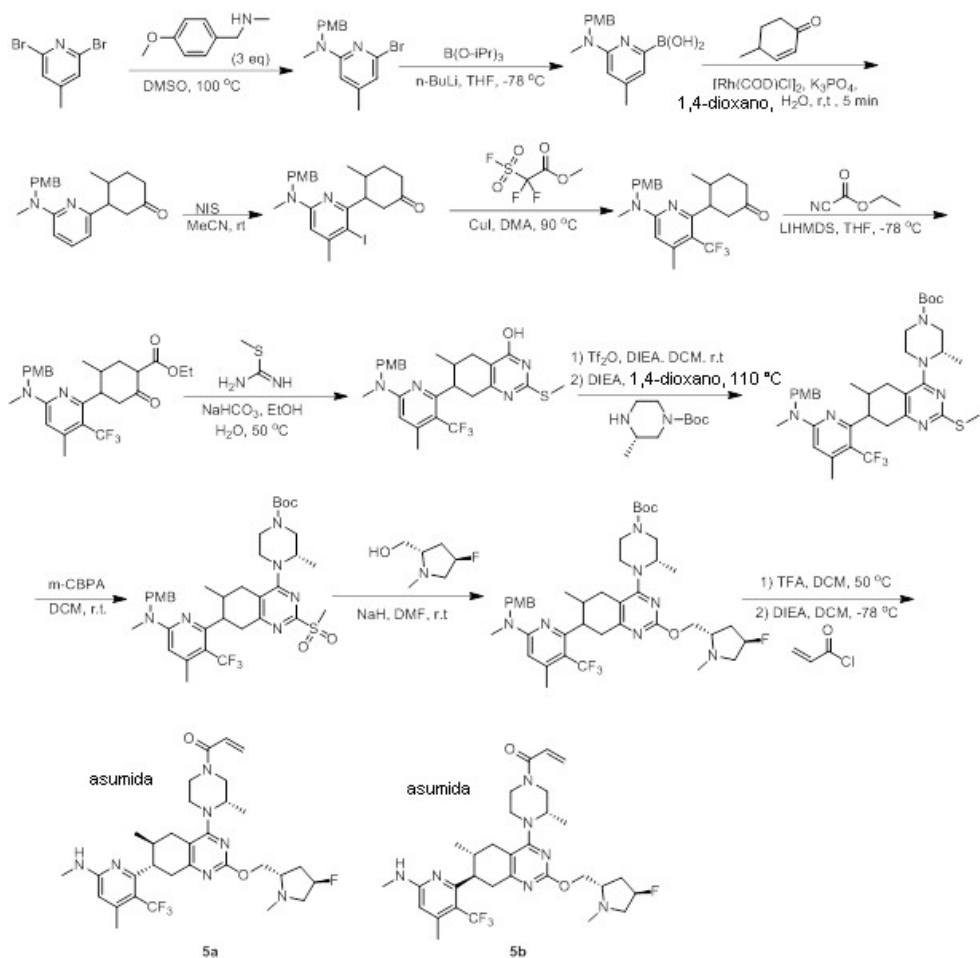
Ejemplo 5a



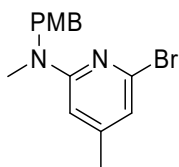
Ejemplo 5b

1-[(3S)-4-[(6S,7S)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 5a);

1-[(3S)-4-[(6R,7R)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 5b)

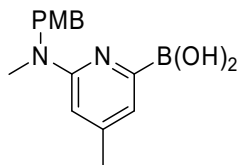


Etapa 1: 6-bromo-N-[(4-metoxifenil)metil]-N,4-dimetil-piridin-2-amina



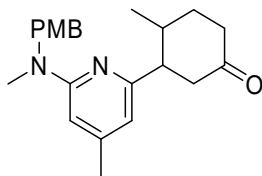
[0491] Una solución de *N*-(4-metoxibencil)-*N*-metilamina (74,00 g, 489,90 mmol) y 2,6-dibromo-4-metilpiridina (41,00 g, 163,30 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (8/1) para obtener 6-bromo-*N*-(4-metoxifenil)metil]-*N*,4-dimetil-piridin-2-amina (44,00 g, 137,00 mmol, 80,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 321,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: Ácido [6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]borónico



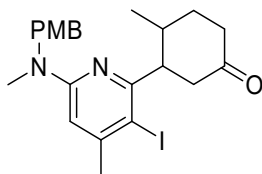
[0492] En nitrógeno, a una solución de 6-bromo-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-*N*,4-dimetilpiridin-2-amina (44,00 g, 137,00 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), se agregó por goteo *n*-BuLi (98,69 ml, 246,70 mmol, 2,5 M en *n*-hexano) y se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Luego, se agregó borato de triisopropilo (77,3 g, 411,2 mmol) y se agitó a -78 °C durante 60 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo ácido [6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]borónico (35,00 g, crudo) se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 287,1 [M+H]⁺

Etapa 3: 3-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]-4-metilciclohexanona



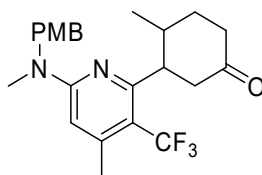
[0493] En nitrógeno, a una solución de ácido [6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]borónico (35,00 g, crudo), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (21,60 g, 182,9 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (5,60 g, 12,19 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), se agregó fosfato de potasio acuoso saturado (20 ml) y se agitó durante 4 horas a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]-4-metilciclohexanona (24,00 g, 68,18 mmol, 57,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 353,2 [M+H]⁺

Etapa 4: 3-[3-yodo-6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



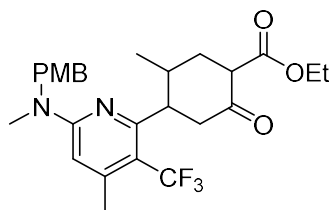
[0494] Una solución de 3-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (24,00 g, 68,18 mmol) y *N*-yodosuccinimida (22,90 g, 102,30 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se agitó a 25 °C durante 60 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-yodo-6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (14,00 g, 29,28 mmol, 43,07 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 479,1 $[M+H]^+$

Etapa 5: 3-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



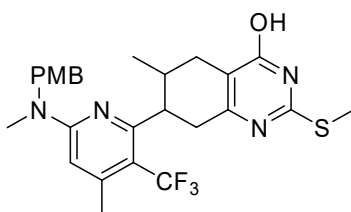
[0495] En nitrógeno, una solución de 3-[3-yodo-6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (14,00 g, 29,28 mmol), metil-2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (28,10 g, 146,30 mmol) y yoduro de cobre (I) (16,70 g, 87,80 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (50 ml) se agitó durante 5 horas a 90 °C. Después de la filtración, el filtrado se recolectó, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (9,00 g, 20,33 mmol, 69,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 421,2 $[M+H]^+$

Etapa 6: etil 4-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



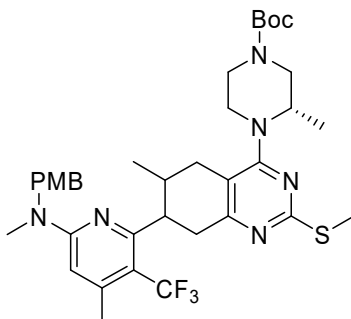
[0496] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (9,00 g, 21,40 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (32,1 ml, 32,11 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) y se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (2,55 g, 25,69 mmol) y se agitó a -78 °C durante 50 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo etil 4-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (12,00 g, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 493,2 $[M+H]^+$

Etapla 7: 7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



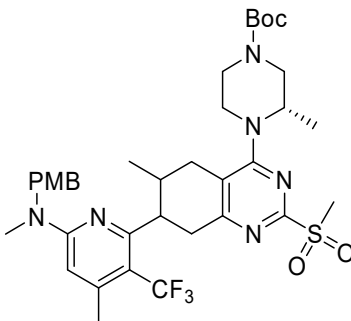
[0497] Una solución de etil 4-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (12,00 g, 15,84 mmol), 2-metilisotiourea (14,30 g, 158,4 mmol) y bicarbonato de sodio (33,30 g, 395,90 mmol) en etanol (60 ml) y agua (12 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (1/1) para obtener 7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (3,80 g, 7,33 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 519,2 $[M+H]^+$

Etapa 8: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



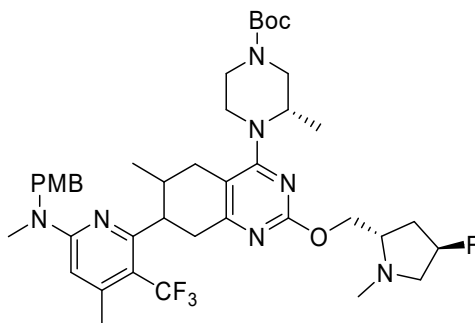
[0498] A una solución de 7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (3,80 g, 7,33 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (4,73 g, 36,64 mmol) en diclorometano (15 ml), se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (3,72 g, 13,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el crudo. Luego, una solución del producto crudo y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (14,68 g, 73,28 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 110 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (5/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (4,00 g, 5,71 mmol, 71,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 701,3 [M+H]⁺

Etapa 9: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0499] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (4,00 g, 5,71 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,97 g, 11,41 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se inactivó mediante bisulfito de sodio saturado acuoso, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (5,00 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 733,3 [M+H]⁺

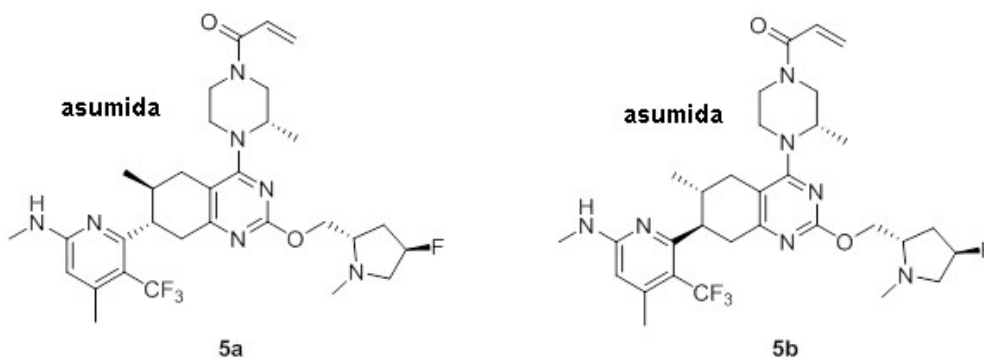
Etapa 10: *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0500] A una solución de [(2*S,4R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (1,83 g, 13,71 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), se agregó hidruro de sodio (0,44 g, 14,67 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (5,00 g, 4,57 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-

carboxilato (1,80 g, 2,06 mmol, 45,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 786,4 $[M+H]^+$

Etapa 11: 1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-2-[[*(2S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 5a**); 1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-2-[[*(2S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 5b**)

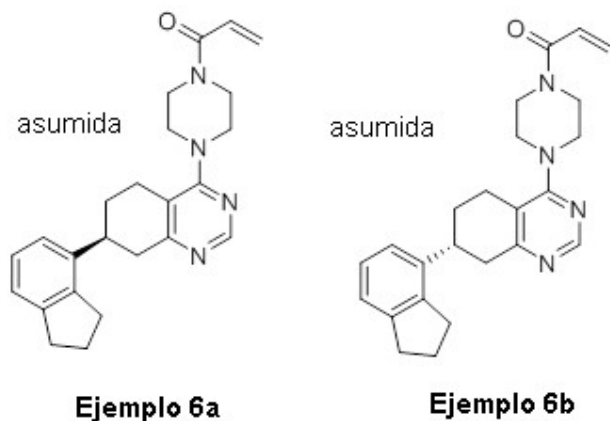


[0501] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[6-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,00 g, 1,270 mmol) en ácido trifluoroacético (8 ml) se agitó a 50 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo 6-[2-[[*(2S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-*N*,4-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,50 g, cruda) se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. Luego una solución de 6-[2-[[*(2S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-*N*,4-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,50 g, crudo) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,77 g, 5,97 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,110 g, 1,190 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el producto. El producto crudo se purificó

mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L de bicarbonato de amonio), Fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 45 de B a 75 de B en 7 min; 254 nm; RT: 5,67 min para obtener el producto deseado. La mezcla de diastereómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5µm; Fase móvil A: hexano (8 mmol/L de amoníaco. metanol)--HPLC, Fase móvil B: etanol --HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 de B a 15 de B en 33 min; 254/220 nm; volumen de inyección: 0,5 ml; cantidad de corridas: 14 para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto **21b**.

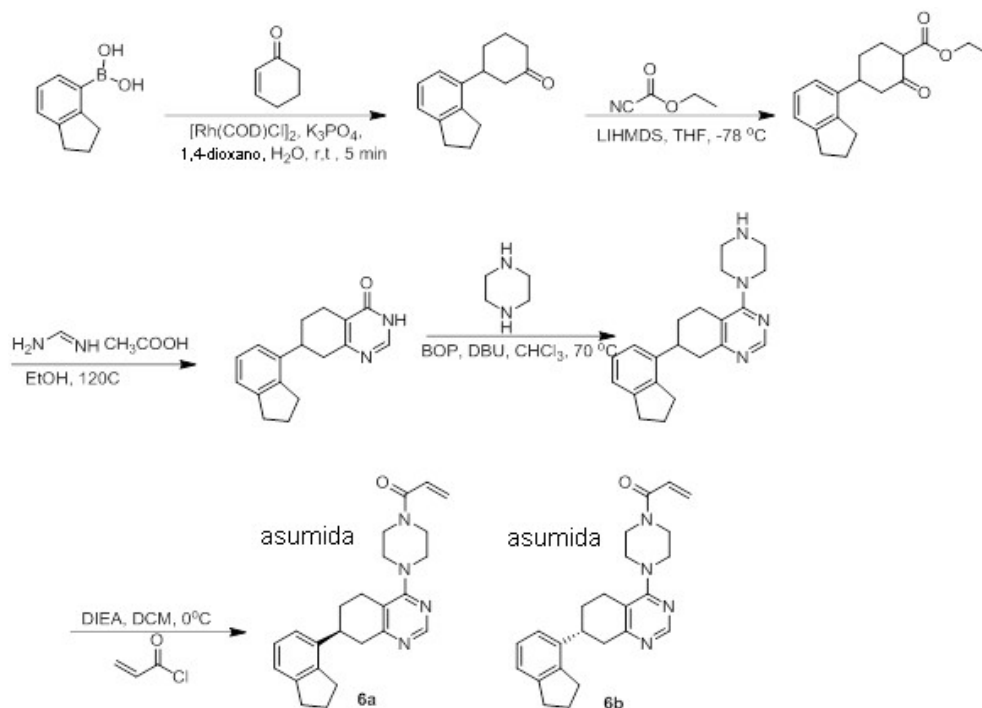
[0502] Ejemplo 5a: 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (96,2 mg, 0,15 mmol, 13 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,97 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,92– 6,72 (m, 1H), 6,25 – 6,10 (m, 2H), 5,72 (dd, *J* = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 27,0, 1H), 4,47 – 3,76 (m, 6H), 3,55– 3,37 (m, 3H), 3,23 – 3,04 (m, 3H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,82 – 2,62 (m, 4H), 2,50 – 2,36 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,22 – 2,01 (m, 2H), 1,99 – 1,74 (m, 1H), 1,24 (brs, 3H), 0,74 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 620,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (4,6*50 mm, 3 µm); detectada a 254 nm; n-hexano/etanol =90/10; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 15,5 min (pico más lento).

[0503] Ejemplo 5b: 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-7-[4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (101,8 mg, 0,16 mmol, 13,6 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,96 (q, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,91– 6,73 (m, 1H), 6,25 – 6,11 (m, 2H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 25,5 Hz, 1H), 4,39 – 3,54 (m, 6H), 3,53 – 3,35 (m, 3H), 3,21 – 2,97 (m, 3H), 2,95 – 2,68 (m, 6H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 – 1,71 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 620,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (4,6*50 mm, 3 µm); detectada a 254 nm; n-hexano/etanol =90/10; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 12,0 min (pico más rápido).

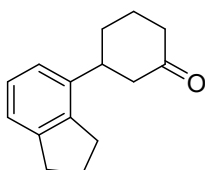
Ejemplos 6a y 6b

1-[4-[(7S)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 6a);

1-[4-[(7R)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 6b)

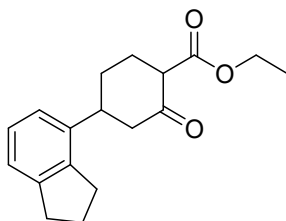


Etapas 1: 3-indan-4-ilciclohexanona



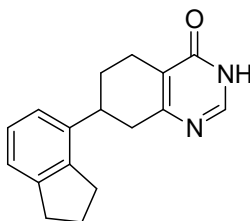
[0504] En nitrógeno, a una solución de ácido indan-4-ilborónico (10,0 g, 40,13 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (19,30 g, 200,60 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,98 g, 4,01 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (6 ml) y se agitó durante 30 minutos a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-indan-4-ilciclohexanona (4,50 g, 19,73 mmol, 49,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 215,1 $[M+H]^+$

Etapas 2: etil 4-indan-4-il-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0505] En nitrógeno, a una solución de 3-indan-4-ilciclohexanona (2,00 g, 9,33 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (12,1 ml, 12,13 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) y se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Luego se agregó por goteo cianoformiato de etilo (1,11 g, 11,20 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el 4-indan-4-il-2-oxo-ciclohexancarboxilato de etilo crudo (2,00 g, 5,59 mmol, 59,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 287,2 $[M+H]^+$

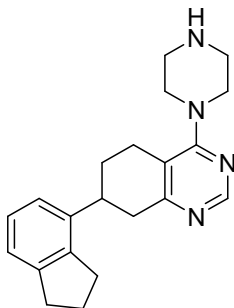
Etapas 3: 7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0506] Una solución de 4-indan-4-il-2-oxo-ciclohexancarboxilato de etilo (2,00 g, 5,59 mmol), acetato de formamidina (2,91 g, 27,94 mmol) y ter-butóxido de sodio (3,76 g, 39,11 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 120 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

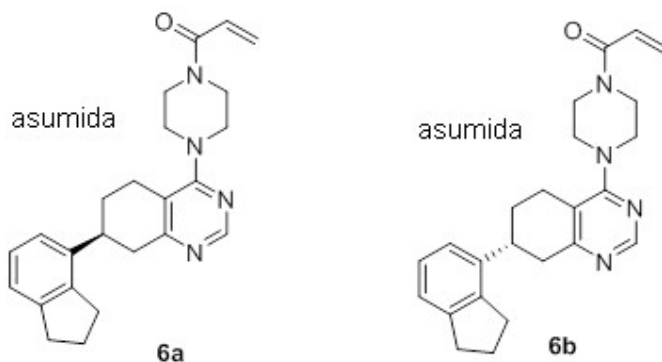
cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (5/1) para obtener 7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,80 g, 3,01 mmol, 51,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 267,1 $[M+H]^+$

Etapla 4: 7-indan-4-il-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[0507] Una solución de 7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,78 g, 2,93 mmol), piperazina (1,26 g, 14,64 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,34 g, 8,79 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (2,59 g, 5,86 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante fase inversa para obtener el producto deseado 7-indan-4-il-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,64 g, 1,91 mmol, 53,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 335,2 $[M+H]^+$

Etapla 5: 1-[4-[(7S)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 6a**); 1-[4-[(7R)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 6b**)

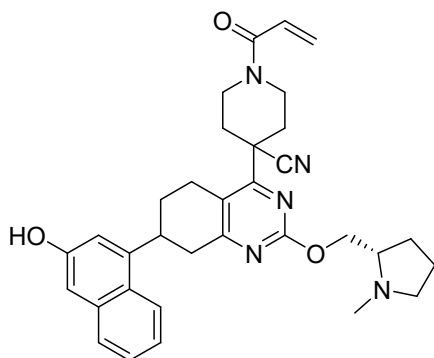


[0508] Una solución de 7-indan-4-il-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,64 g, 1,91 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,49 g, 3,83 mmol) en diclorometano (8

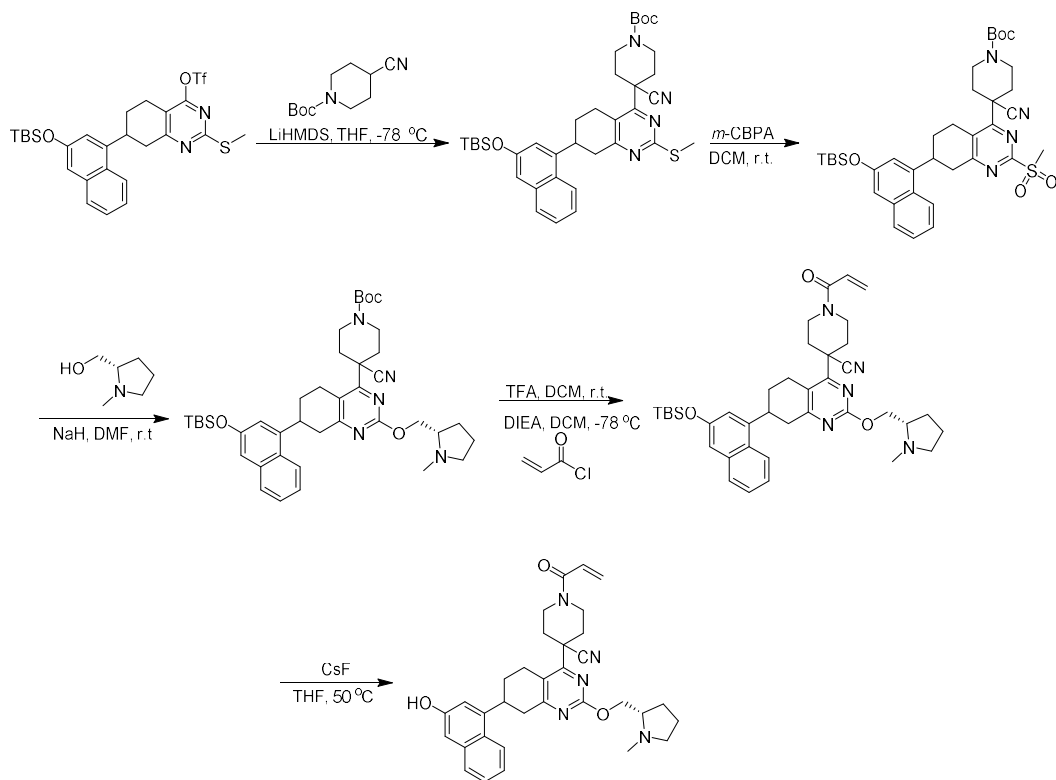
ml) se agitó a 25 °C. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,17 g, 1,91 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el producto. La mezcla de enantiómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A:hexano: diclorometano =3:1(10 mM de amoníaco-metanol)--HPLC, Fase móvil B: etanol--HPLC; velocidad de flujo: 45 ml/min; gradiente:10 de B a 10 de B en 20 min; 254 nm; volumen de inyección: 1,5 ml; cantidad de corridas: 8 para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0509] Ejemplo 6a: 1-[4-[(7S)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (17,9 mg, 0,45 mmol, 23,6 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-d, *ppm*) 8,60 (s, 1H), 7,15 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 5,7, 3,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 3,79 (brs, 3H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 13,0, 5,0 Hz, 2H), 3,43-3,12 (m, 4H), 3,18 – 2,82 (m, 5H), 2,77 – 2,65(m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,92-1,74 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 389,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IF-3(4,6*50 mm, 3 µm); detectada a 254 nm; n-hexano/etanol =85/15; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 12,417 min (pico más rápido).

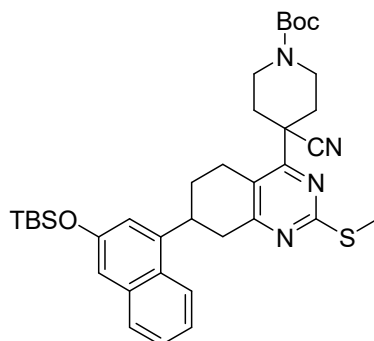
[0510] Ejemplo 6b: 1-[4-[(7R)-7-indan-4-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (17,7 mg, 0,45 mmol, 23,3 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-d, *ppm*) 8,60 (s, 1H), 7,15 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 5,7, 3,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 3,79 (brs, 3H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 13,0, 5,0 Hz, 2H), 3,43-3,12 (m, 4H), 3,18 – 2,82 (m, 5H), 2,77 – 2,65(m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,92-1,74 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 389,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IF-3 (4,6*50 mm, 3 µm); detectada a 254 nm; n-hexano / etanol =85/15; flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 14,642 min (pico más lento).

Ejemplo 7a

4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-1-prop-2-enil-piperidin-4-carbonitrilo

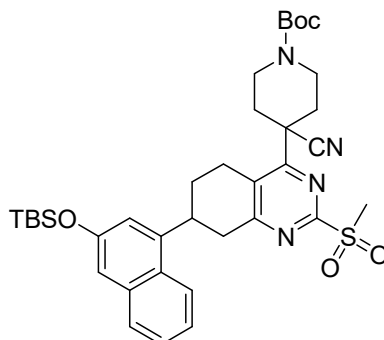


Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato



[0511] En nitrógeno, a una solución de 1-Boc-4-cianopiperidina (2,16 g, 10,26 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (12,83ml, 12,83mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) y se agitó durante 10 minutos a -78 °C. Luego se agregó [7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il] trifluorometansulfonato (3,00 g, 5,13 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (2,30 g, 3,35 mmol, 65,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 645,3 [M+H]⁺

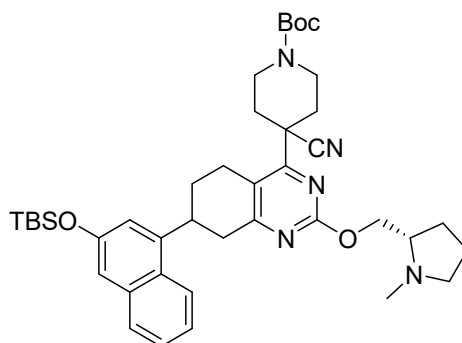
Etapa 2: *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato



[0512] Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,80 g, 4,65 mmol) y *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (1,00 g, 1,55 mmol) en diclorometano (15 ml) se

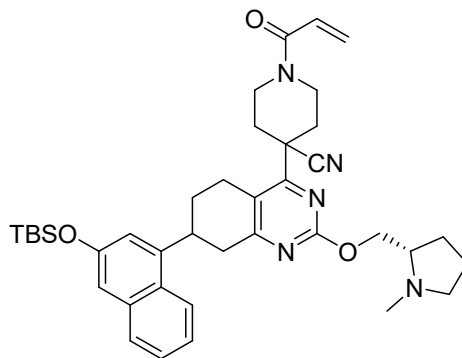
agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante solución saturada acuosa de sulfito de sodio, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato crudo (1,00 g, crudo). LC-MS: (ESI, m/z): 677,3 $[M+H]^+$

Etapas 3: *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato



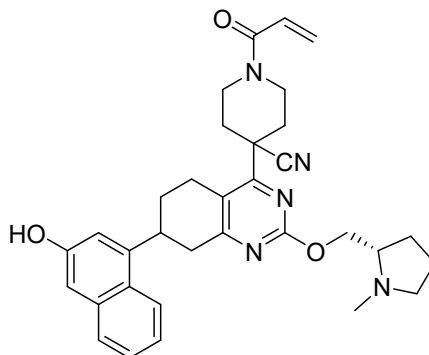
[0513] A una solución de *N*-metil-L-prolinol (0,38 g, 3,32 mmol) en DMF (30 ml), se agregó hidruro de sodio (0,22 g, 5,54 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato crudo (1,00 g, 1,11 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (8/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (0,40 g, 0,56 mmol, 45,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 712,4 $[M+H]^+$

Etapas 4: 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo



[0514] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (0,40 g, 0,56 mmol) y ácido trifluoroacético (1ml) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. Luego una solución del producto crudo y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 g, 1,69 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó durante 10 minutos a 25 °C. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,05 g, 0,56 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo (0,20 g, crudo). LC-MS:(ESI, m/z): 666,4 $[M+H]^+$

Etapa 5: 4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo

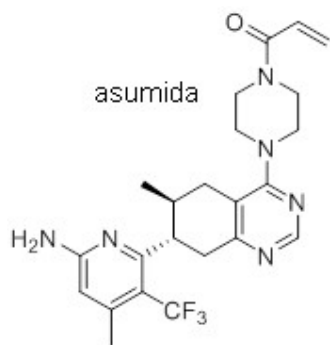


[0515] Una solución de 4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo (0,20 g, 0,20 mmol) y fluoruro de cesio (0,09 g, 0,60 mmol) en

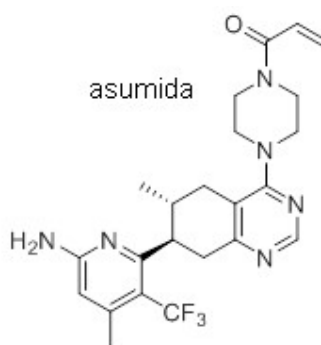
tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/ metanol (10/1) como una mezcla de cuatro compuestos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (10 mmol/L de bicarbonato de amonio), Fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 38 de B a 57 de B en 7 min; 254 nm; RT: 6,52 min para obtener el producto 4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo (55,7 mg, 0,10 mmol, 18,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 552,3 $[M+H]^+$.

[0516] Ejemplo 7a: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,68 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,45 (m, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 4,01- 3,85(m, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,25 – 3,11 (m, 3H), 3,08-2,86 (m, 3H), 2,72 – 2,53 (m, 1H), 2,45 – 2,10 (m, 8H), 2,08-1,83 (m, 3H), 1,73-1,51 (m, 3H).

Ejemplos 8a y 8b



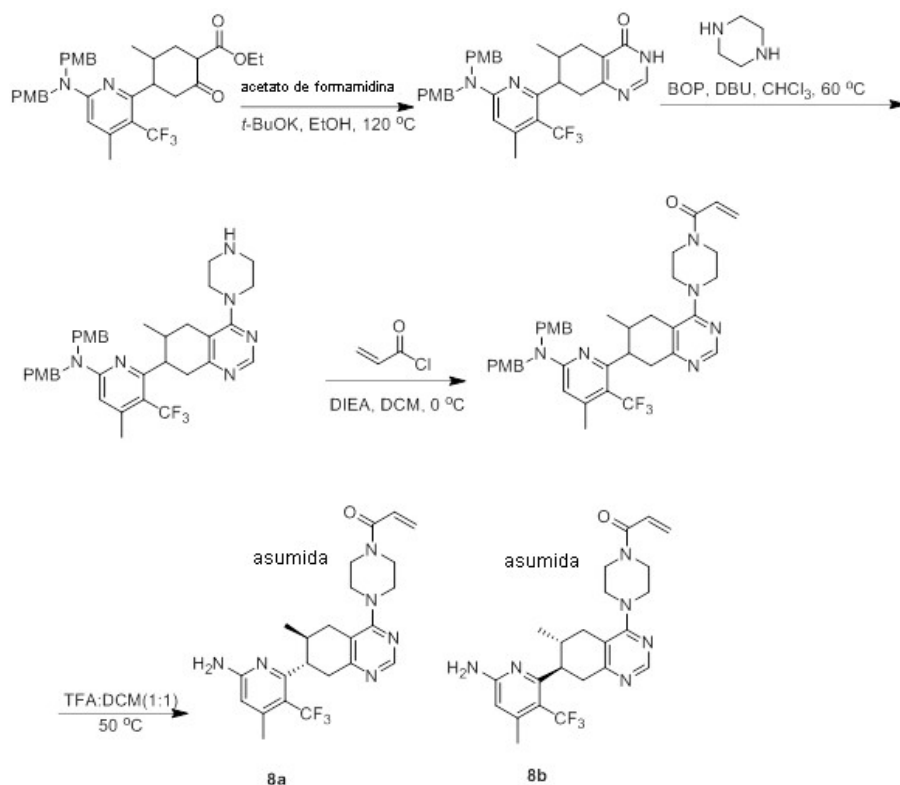
Ejemplo 8a



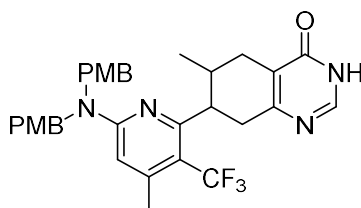
Ejemplo 8b

1-(4-((6S,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 8a);

1-(4-((6R,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 8b)



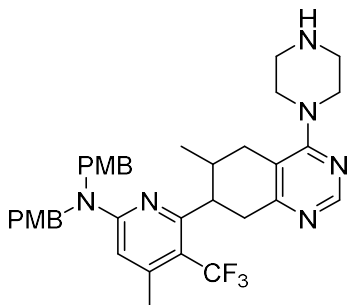
Etapla 1: 7-(6-(bis(4-metoxibenzil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona



[0517] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,00 g, 1,67 mmol), acetato de formamidina (1,74 g, 16,7 mmol) y *ter*-butóxido de potasio (3,75 g, 33,41 mmol) en etanol (50 ml) se agitó a 120 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se ajustó a pH = 7 con HCl/1,4-dioxano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,37

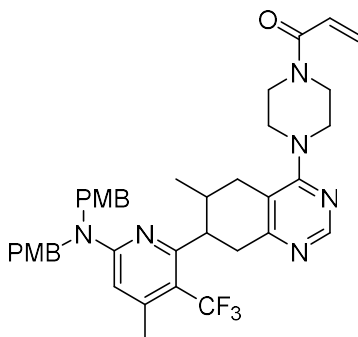
g, 0,64 mmol, 38,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 579,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0518] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahydro-3H-quinazolin-4-ona (1,60 g, 2,77 mmol), piperazina (1,19 g, 13,83 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (2,45 g, 5,53 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,26 g, 8,3 mmol) en cloroformo (15 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,40 g, 2,16 mmol, 78,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 647,3 $[M+H]^+$

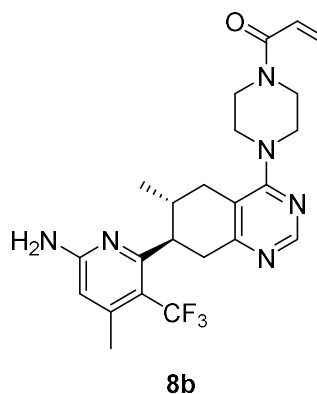
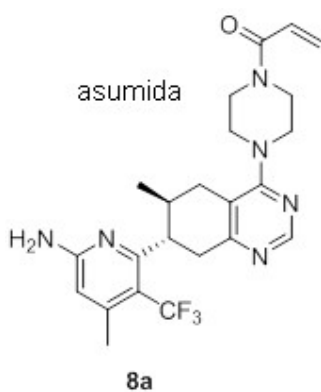
Etapa 3: 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0519] Una solución de *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,00 g, 3,09

mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,99 g, 30,92 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,48 g, 5,26 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (1,50 g, 2,14 mmol, 69,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 701,3 [M+H]⁺

Etapa 4: 1-[4-[(6*S*,7*S*)-7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 8a**) y 1-[4-[(6*R*,7*R*)-7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 8b**)

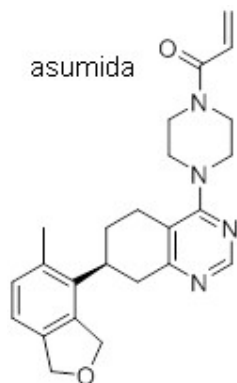
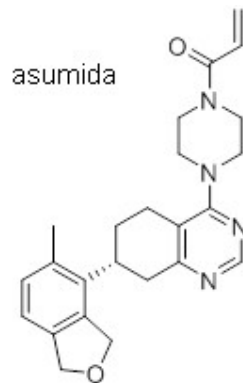


[0520] Una solución de 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (1,50 g, 2,14 mmol) y ácido trifluoroacético (6,36 ml, 85,62 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano, se ajustó a pH = 7 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado. La mezcla de enantiómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las

siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 mm, 3 μ m; Fase móvil A: Hex (0,1 % de DEA): EtOH = 70: 30, Fase móvil B:; velocidad de flujo: 1 ml/min; gradiente: 0 de B a 0 de B en min; nm; RT1: 2,246; RT2: 2,814 para obtener como un sólido blanco.

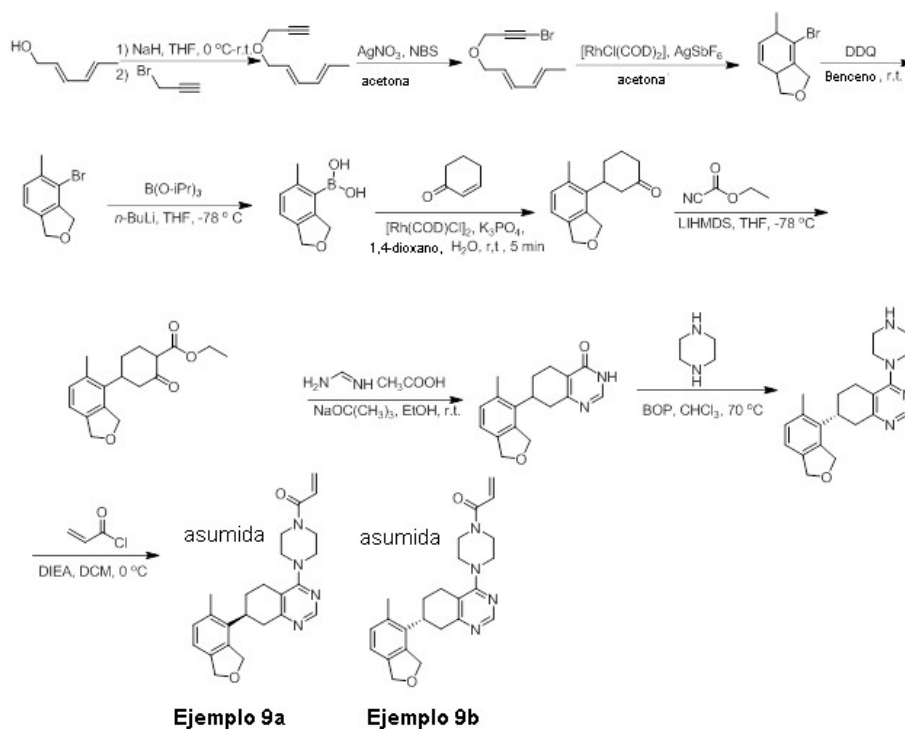
[0521] Ejemplo 8a: 1-[4-[(6*S*,7*S*)-7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (47,3 mg, 0,10 mmol, 4,8 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,46 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 16,4, 10,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,21 – 6,13 (m, 2H), 5,72 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,75 (brs, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 4H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 17,2, 4,8 Hz, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,30 (q, J = 3,6 Hz, 3H), 2,08 (brs, 1H), 0,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (4,6*50 mm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA)/EtOH = 70/30; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,236 min (pico más rápido).

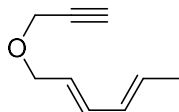
[0522] Ejemplo 8b: 1-[4-[(6*R*,7*R*)-7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (46,2 mg, 0,10 mmol, 4,7 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,46 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 16,4, 10,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,21 – 6,13 (m, 2H), 5,72 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,75 (brs, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 4H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 17,2, 4,8 Hz, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,30 (q, J = 3,6 Hz, 3H), 2,08 (brs, 1H), 0,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (4,6*50 mm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA)/EtOH = 70/30; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,795 min (pico más lento).

Ejemplos 9a y 9b**Ejemplo 9a****Ejemplo 9b**

(S)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 9a);

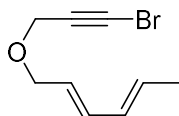
(R)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 9b)





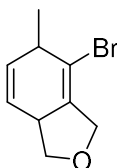
[0523] A una solución de hidruro de sodio (15,7 g, 392,3 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (50 ml), se agregó (*E,E*)-2,4-Hexadien-1-ol (35,0 g, 356,63 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Luego, a la mezcla de reacción, se agregó 3-bromopropino (50,91 g, 427,96 mmol) a 0 °C y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (20/1) para obtener (*2E,4E*)-1-prop-2-inoxihexa-2,4-dieno (30,0 g, 220,3 mmol, 61,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2: (*2E,4E*)-1-(3-bromoprop-2-inoxi)hexa-2,4-dieno



[0524] Una solución de (*2E,4E*)-1-prop-2-inoxihexa-2,4-dieno (5,00 g, 36,71 mmol), 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (7,19 g, 40,38 mmol) y nitrato de plata (6,24 g, 36,71 mmol) en acetona (10 ml) se agitó durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con dietiléter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (20/1) para obtener (*2E,4E*)-1-(3-bromoprop-2-inoxi)hexa-2,4-dieno (2,50 g, 11,62 mmol, 31,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

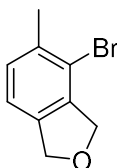
Etapa 3: 7-bromo-6-metil-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano



[0525] Una solución de dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,15 g, 2,32 mmol) y hexafluoroantimonato de plata (1,63 g, 4,65 mmol) en acetona (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Luego se agregó (*2E,4E*)-1-(3-bromoprop-2-

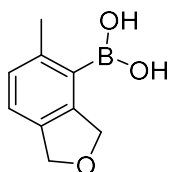
inoxi)hexa-2,4-dieno (20,00 g, 92,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con dietiléter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/diclorometano (1/2) para obtener 7-bromo-6-metil-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano (16,00 g, 74,38 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapla 4: 4-bromo-5-metil-1,3-dihidroisobenzofurano



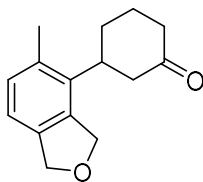
[0526] A una solución de 7-bromo-6-metil-1,3,3a,6-tetrahidroisobenzofurano (16,00 g, 74,39 mmol) en benceno (123 ml), se agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (25,33 g, 111,58 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de un tapón de sílice, y el solvente se retiró mediante evaporación rotatoria. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna de éter de petróleo/acetato de etilo (1/2) para obtener 4-bromo-5-metil-1,3-dihidroisobenzofurano (7,00 g, 32,85 mmol, 44,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapla 5: Ácido (5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)borónico



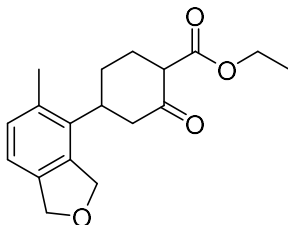
[0527] En nitrógeno, una solución de 4-bromo-5-metil-1,3-dihidroisobenzofurano (5,00 g, 23,47 mmol) y *n*-butillitio (14,08 ml, 35,21 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Luego se agregó borato de triisopropilo (2,65 g, 140,82 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 179,2 $[M+H]^+$.

Etapla 6: 3-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)ciclohexan-1-ona



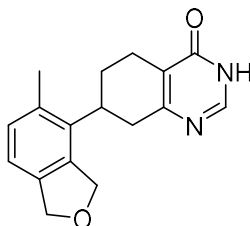
[0528] En nitrógeno, a una solución de ácido (5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)borónico (5,0 g, crudo), ciclohex-2-en-1-ona (4,02 g, 41,85 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,38 g, 2,79 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)ciclohexan-1-ona (4,40 g, 19,13 mmol, 31,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 231,1 $[M+H]^+$.

Etapa 7: etil 4-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-oxociclohexan-1-carboxilato



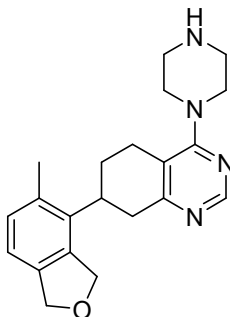
[0529] En nitrógeno, una solución de 3-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)ciclohexan-1-ona (4,40 g, 19,13 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Luego, a cianoformiato de etilo (4,36 g, 43,99 mmol), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (38 ml, 38,26 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener etil 4-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-oxociclohexan-1-carboxilato (3,00 g, 9,92 mmol, 46,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 303,2 $[M+H]^+$

Etapa 8: 7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona



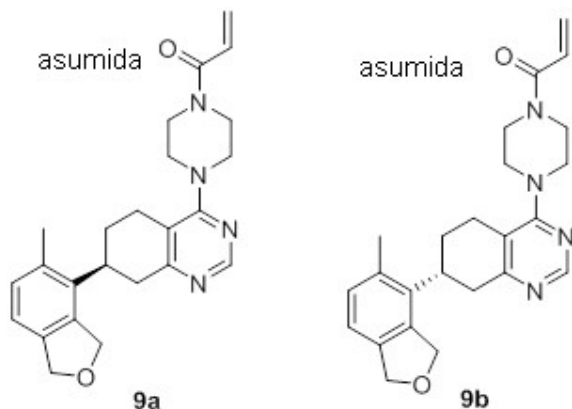
[0530] Una solución de etil 4-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (3,00 g, 9,92 mmol), acetato de formamidina (5,16 g, 49,61 mmol) y ter-butóxido de sodio (6,67 g, 69,45 mmol) en etanol (40 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (550,0 mg, 1,95 mmol, 19,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 283,1 $[M+H]^+$

Etapas 9: 7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[0531] Una solución de 7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,75 g, 2,66 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (2,35 g, 5,31 mmol), piperazina (2,29 g, 26,56 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,2 g, 7,97 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (6/4) para obtener 7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,60 g, 1,71 mmol, 64,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 351,2 $[M+H]^+$.

Etap 10: (S)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 9a**) y (R)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 9b**)



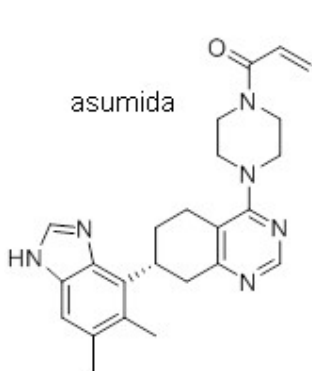
[0532] A una solución de 7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (600,0 mg, 1,71 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (441,71 mg, 3,42 mmol) en diclorometano (60 ml), se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (232,4 mg, 2,57 mmol) y se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con petróleo, diclorometano/metanol (3/1) para obtener los diastereoisómeros como un sólido blanco. Luego los diastereoisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3,0um; Fase móvil A: MtBE (0,1 % de DEA):MeOH=50:50, Fase móvil B:; velocidad de flujo:1 ml/min para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0533] **Ejemplo 9a:** (S)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (78,9 mg, 0,19 mmol, 11,4 % de rendimiento, sólido de color amarillo claro). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,49 (s, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 16,5, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 5,12 – 5,02 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 4H), 3,52 – 3,39 (m, 3H), 3,29 – 3,26 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,79 – 2,73

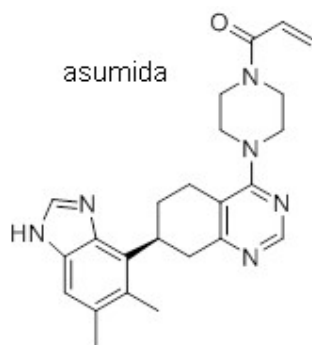
(m, 1H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 – 1,95 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 405,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB (0,46*10 cm); detectada a 254 nm; MtBE (0,1 % de DEA) / MeOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,444 min (pico más rápido).

[0534] Ejemplo 9b: (*R*)-1-(4-(7-(5-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (138,5 mg, 0,34 mmol, 20 % de rendimiento, sólido amarillo claro). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,49 (s, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 16,5, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 5,12 – 5,02 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 4H), 3,52 – 3,39 (m, 3H), 3,29 – 3,26 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,79 – 2,73 (m, 1H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 – 1,95 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 405,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB (0,46*10 cm); detectada a 254 nm; MtBE (0,1 % de DEA) / MeOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 4,071 min (pico más lento).

Ejemplos 10a y 10b



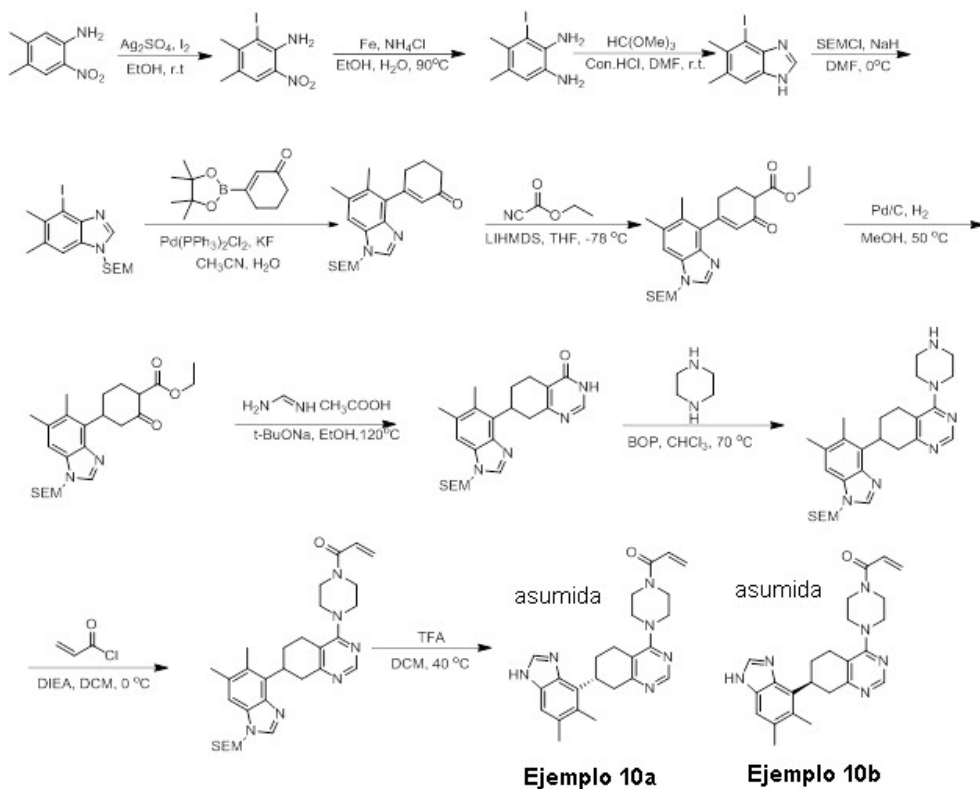
Ejemplo 10a



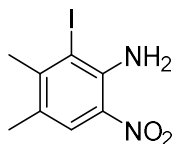
Ejemplo 10b

1-[4-[(7*R*)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 10a);

1-[4-[(7*S*)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 10b)

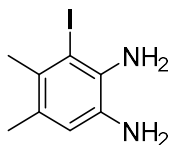


Etapa 1: 2-yodo-3,4-dimetil-6-nitroanilina



[0535] Una solución de 4,5-dimetil-2-nitroanilina (25,00 g, 150,44 mmol), sulfato de plata (51,60 g, 165,48 mmol) y yodo (42,00 g, 165,48 mmol) en etanol (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de sulfito de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 2-yodo-3,4-dimetil-6-nitro-anilina cruda (31,00 g, cruda) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 293,0 $[M+H]^+$

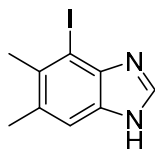
Etapa 2: 3-yodo-4,5-dimetilbencen-1,2-diamina



[0536] Una solución de 2-yodo-3,4-dimetil-6-nitro-anilina (25,00 g, 85,60 mmol), hierro (14,34 g, 256,79 mmol) y cloruro de amonio (22,68 g, 427,98 mmol) en etanol

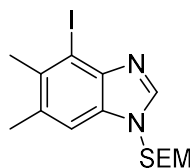
(400 ml) y agua (40 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 3-yodo-4,5-dimetilbencen-1,2-diamina (22,00 g, crudo) como un producto crudo. LC-MS: (ESI, m/z): 263,0 $[M+H]^+$.

Etapas 3: 4-yodo-5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



[0537] A una solución de 3-yodo-4,5-dimetilbencen-1,2-diamina (22,00 g, 83,94 mmol) y trimetoximetano (93,0 ml, 839,69 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 4-yodo-5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (20,0 g, 73,53 mmol, 91,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 273,0 $[M+H]^+$.

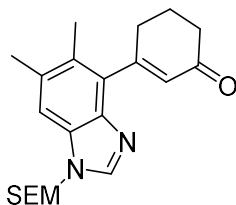
Etapas 4: 2-[(4-yodo-5,6-dimetil-bencimidazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano



[0538] Se agregó una solución de 4-yodo-5,6-dimetil-1H-bencimidazol (10,00 g, 36,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (130 ml) e hidruro de sodio (1,43 g, 47,78 mmol, dispersión al 80 % en aceite mineral) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (7,98 g, 47,78 mmol) y se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio

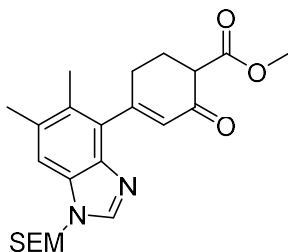
anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 2-[(4-yodo-5,6-dimetil-bencimidazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano (8,00 g, 19,88 mmol, 54,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 403,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 3-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]ciclohex-2-en-1-ona



[0539] En nitrógeno, una solución de 2-[(4-yodo-5,6-dimetil-bencimidazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano (2,00 g, 4,97 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona (1,66 g, 7,46mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,35 g, 0,50 mmol) y fluoruro de potasio (0,58 g, 9,94 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]ciclohex-2-en-1-ona (1,80 g, 4,86 mmol, 97,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 371,2 $[M+H]^+$

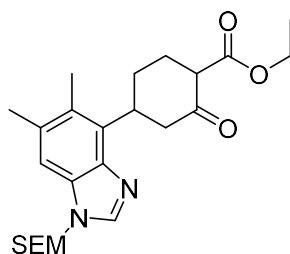
Etapa 6: etil 4-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato



[0540] En nitrógeno, a una solución de 3-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]ciclohex-2-en-1-ona (1,00 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (8,1 ml, 8,1 mmol, 1,0

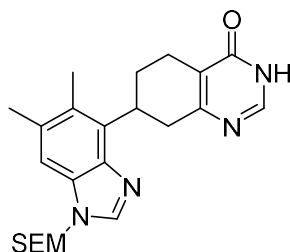
M en THF) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego, se agregó cianoformiato de etilo (0,8 g, 8,1 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para obtener etil 4-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (0,40 g, 0,90 mmol, 33,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 443,2 $[M+H]^+$

Etapas 7: etil 4-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0541] En hidrógeno, una solución de etil 4-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (3,00 g, 6,78 mmol) y Pd/C(10 %) (3,00 g, 6,78 mmol) en alcohol metílico (75 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 445,2 $[M+H]^+$

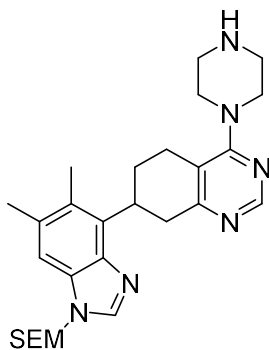
Etapas 8: 7-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0542] Una solución de etil 4-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (3,00 g, 6,75 mmol), acetato de formamida (3,51 g, 33,74 mmol) y ter-butoxido de sodio (4,54 g, 47,23 mmol) en etanol (60 ml) se agitó a

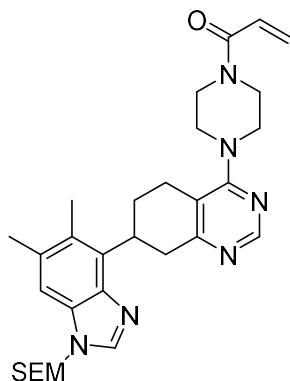
120 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 7-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,90 g, 2,12 mmol, 31,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 425,2 $[M+H]^+$

Etap 9: 2-[[5,6-dimetil-4-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)bencimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano



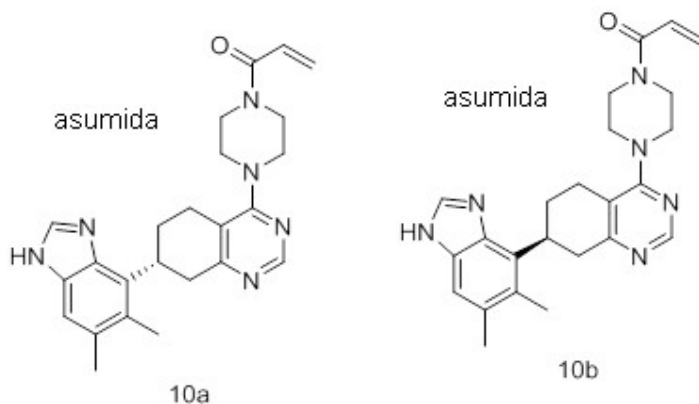
[0543] Una solución de 7-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (900,0 mg, 2,12 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (1,87 g, 4,24 mmol), piperazina (1,83 g, 21,2 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (968,06 mg, 6,36 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a 70 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (1/1) para obtener 2-[[5,6-dimetil-4-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)bencimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (600,0 mg, 1,22 mmol, 57,4 % de rendimiento) como un sólido con color. LC-MS: (ESI, m/z): 493,3 $[M+H]^+$

Etap 10: 1-[4-[7-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0544] A una solución de 2-[[5,6-dimetil-4-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il)bencimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (600,0 mg, 1,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (314,75 mg, 2,44 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (132,26 mg, 1,46 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 1-[4-[7-[5,6-dimetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (600 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 547,3 $[M+H]^+$

Etapa 11: 1-[4-[(7R)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 10a**) y 1-[4-[(7S)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 10b**)

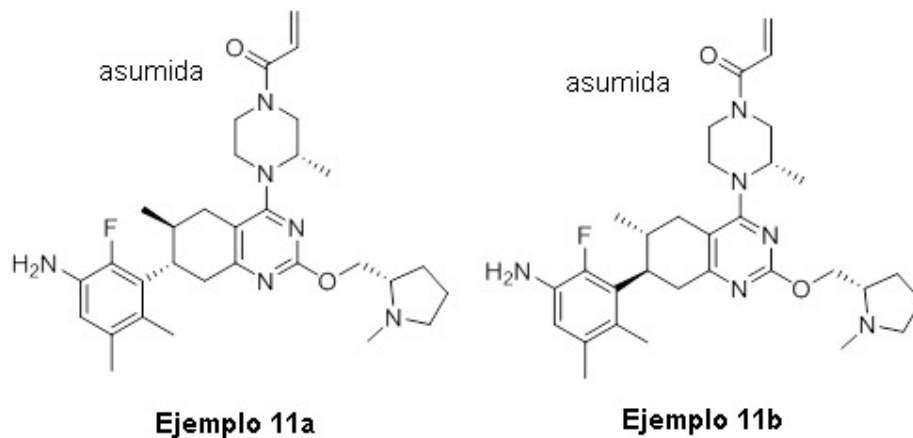


[0545] Una solución de 1-[4-[7-[5-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (584,6 mg, crudo) en ácido trifluoroacético (4 ml) y diclorometano (4 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 horas.

Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La solución resultante se ajustó a pH = 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (5/1) para obtener los diastereoisómeros como un sólido blanco. Luego los diastereoisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3,0um; Fase móvil A: Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50, Fase móvil B:; velocidad de flujo: 1 ml/min para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

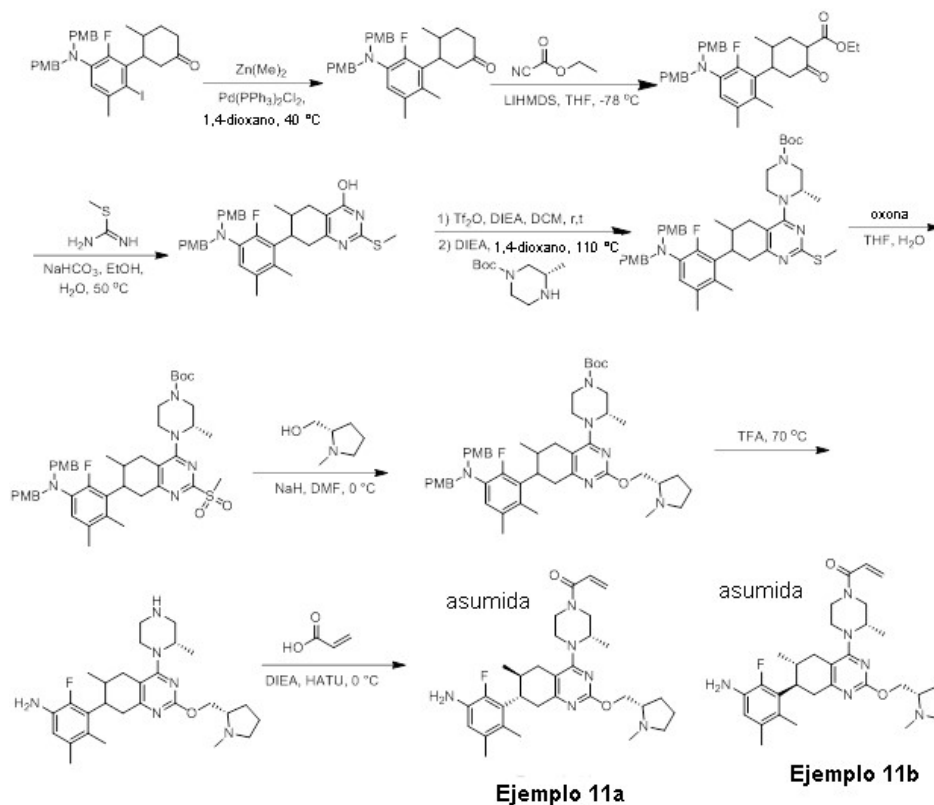
[0546] Ejemplo 10a: 1-[4-[(7R)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (63,7 mg, 0,15 mmol, 13,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12,15 (brs, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,21 (brs, 1H), 6,85 (dd, J = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,5, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99 – 3,48 (m, 8H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,81 (m, 2H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 2,34 (d, J = 12,5 Hz, 6H), 1,87 (d, J = 12,2 Hz, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 417,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB (4,6*100 mm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA)/EtOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,621 min (pico más rápido).

[0547] Ejemplo 10b: 1-[4-[(7S)-7-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (81,5 mg, 0,19 mmol, 17,8 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12,15 (brs, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,21 (brs, 1H), 6,85 (dd, J = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,5, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99 – 3,48 (m, 8H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,81 (m, 2H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 2,34 (d, J = 12,5 Hz, 6H), 1,87 (d, J = 12,2 Hz, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 417,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB (4,6*100 mm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA)/EtOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 3,244 min (pico más lento).

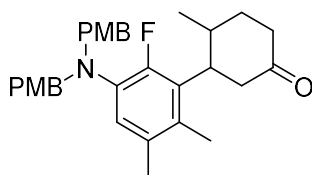
Ejemplos 11a y 11b

1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 11a);

1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 11b)

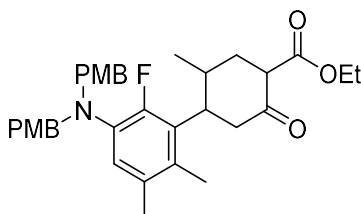


Etapla 1: 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5,6-dimetilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona



[0548] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-metil-ciclohexanona (15,00 g, 24,94 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,75 g, 2,49 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 40 °C durante 5 minutos. Luego se agregó dimetilzinc (74,81 ml, 74,81 mmol) y se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. El solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5,6-dimetilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona (5,90 g, 12,04 mmol, 48,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 490,3 $[M+H]^+$.

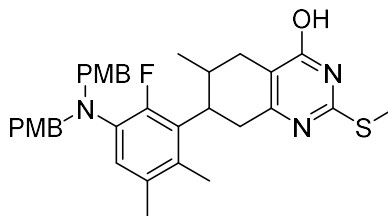
Etapla 2: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0549] En nitrógeno, a una solución de 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5,6-dimetilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona (5,00 g, 10,21 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (20,42 ml, 20,42 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se agregó cianoformiato de etilo (2,33 g, 23,49 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. El solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-5-metil-2-oxo-

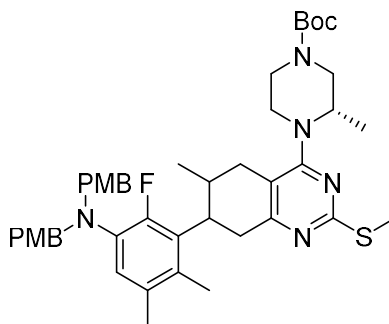
ciclohexancarboxilato (3,00 g, 5,34 mmol, 52,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 562,3 $[M+H]^+$

Etapa 3: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0550] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (3,00 g, 5,34 mmol), 2-metilisotiurea (14,85 g, 53,41 mmol) y bicarbonato de sodio (11,22 g, 133,53 mmol) en etanol (187 ml) y agua (37 ml) se agitó a 50 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (1/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,30 g, 2,21 mmol, 41,4 % de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 588,3 $[M+H]^+$.

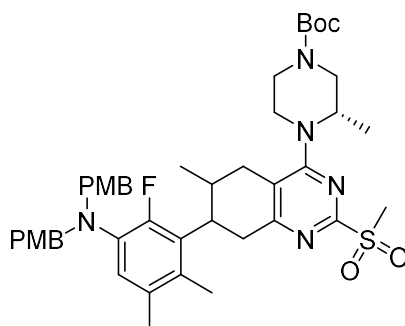
Etapa 4: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0551] Una solución de 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,50 g, 2,55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,29 g, 25,52 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (1,44 g, 5,1 mmol) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. El solvente se concentró al vacío para

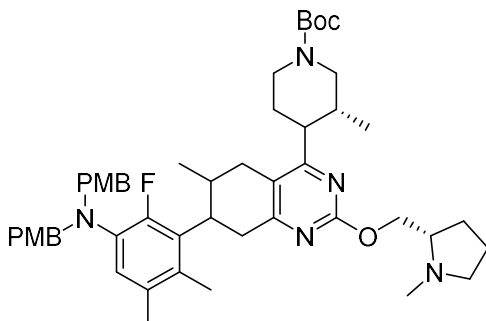
obtener el producto crudo. Luego al producto crudo se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (3,29 g, 25,52 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,02 g, 5,1 mmol) y se agitó en 1,4-dioxano (15 ml) a 110 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (4/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,40 g, 1,82 mmol, 71,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 770,4 [M+H]⁺.

Etapa 5: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



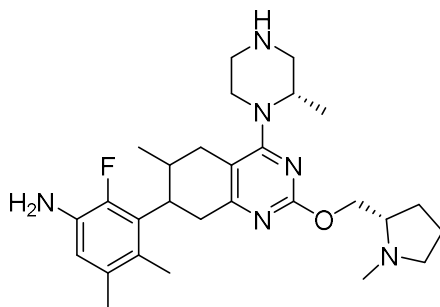
[0552] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,30 g, 1,69 mmol) y Oxone (3,11 g, 5,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,20 g, 1,49 mmol, 88,6 % de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 802,4 [M+H]⁺

Etapas 6 y 7: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato

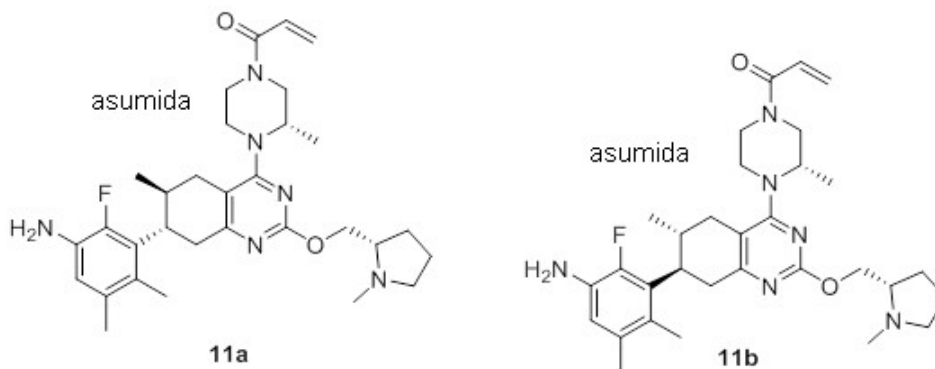


[0553] Una solución de *N*-metil-*L*-prolinol (0,69 g, 5,98 mmol) e hidruro de sodio (0,18 g, 7,48 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,2 g, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,80 g, 0,96 mmol, 63,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 836,5 [*M*+*H*]⁺

Etapas 8: 2-fluoro-4,5-dimetil-3-[6-metil-4-[[*(2S)*-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]anilina



Etapa 9: 1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 11a**) y 1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 11b**)

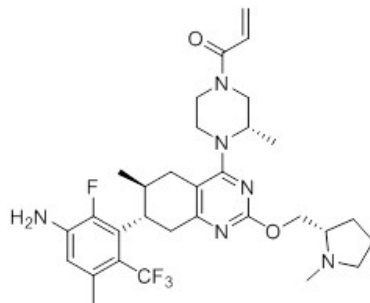


[0555] Una solución de 2-fluoro-4,5-dimetil-3-[6-metil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il]anilina (500,0 mg, 1,01 mmol), ácido acrílico (91,12 mg, 1,01 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (194,8mg, 1,51mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (421,07 mg, 1,11 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con petróleo,

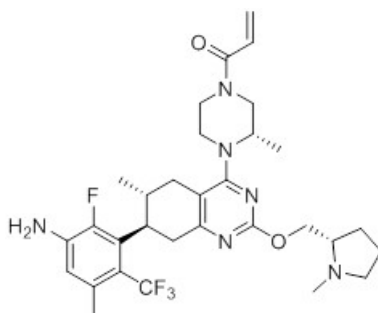
diclorometano/metanol (3/1) para obtener los diastereoisómeros como un sólido blanco. Luego los diastereoisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 mm, 3 μ m; Fase móvil A: (Hex:DCM = 3:1) (0,1 % de DEA): EtOH = 50:50, Fase móvil B; velocidad de flujo: 1 ml/min para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0556] Ejemplo 11a: 1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (32,8 mg, 0,05 mmol, 5,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,90 – 6,77 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,33 – 4,00 (m, 5H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 3,66 – 3,62 (m, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 3,16 – 3,05 (m, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 4H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,43 – 2,38 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 – 2,10 (m, 8H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 3H), 0,97 (brs, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (0,46*5 cm); detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA)/EtOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,374 min (pico más lento).

[0557] Ejemplo 11b: 1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5,6-dimetil-fenil)-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (33,4 mg, 0,06 mmol, 6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,90 – 6,78 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,38 – 3,88 (m, 6H), 3,48 – 3,31 (m, 1H), 3,15 – 3,03 (m, 3H), 2,95 – 2,82 (m, 4H), 2,45 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 4H), 2,17 – 2,09 (m, 8H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,66 – 1,56 (m, 3H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (0,46*5 cm); detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA)/EtOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,261 min (pico más rápido).

Ejemplo 12a y 12b

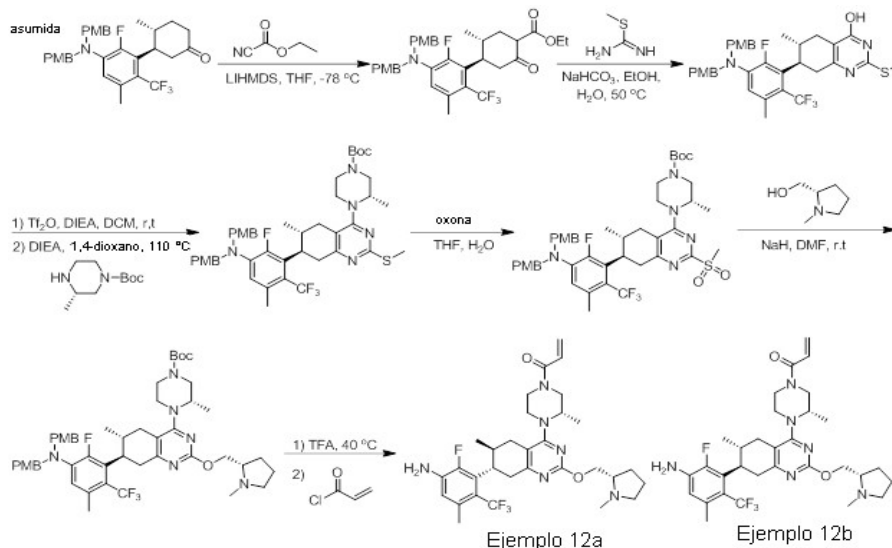
Ejemplo 12a



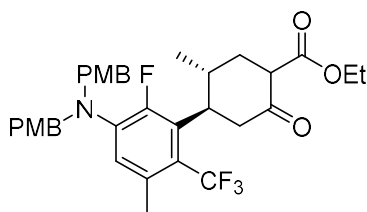
Ejemplo 12b

1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 12a)

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 12b)

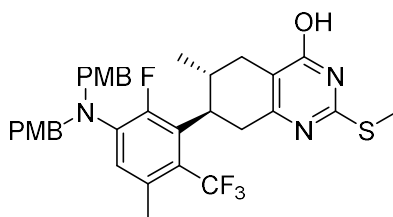


Etapa 1: etil (4*R*,5*R*)-4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato



[0558] En nitrógeno, a una solución de (3*R*,4*R*)-3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-4-metilciclohexan-1-ona (2,70 g, 4,97 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (9,93 ml, 9,93 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cianoformiato de etilo (1,13 g, 11,42 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. El solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (4/1) para obtener etil (4*R*,5*R*)-4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato (1,70 g, 2,76 mmol, 55,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 616,3 $[M+H]^+$

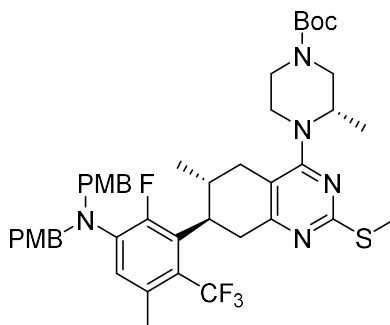
Etapa 2: (6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0559] Una solución de etil (4*R*,5*R*)-4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato (1,70 g, 2,76 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (7,68 g, 27,61 mmol) y bicarbonato de sodio (5,80 g, 69,03 mmol) en etanol (12 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al

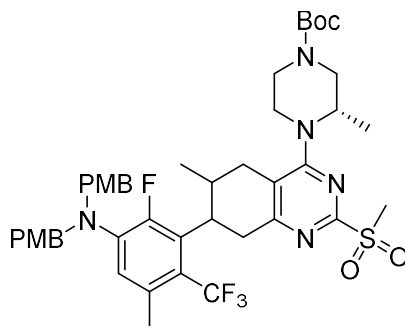
vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (4/1) para obtener (6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (0,65 g, 1,01 mmol, 36,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 642,2 $[M+H]^+$.

Etapla 3: *ter*-butil (*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



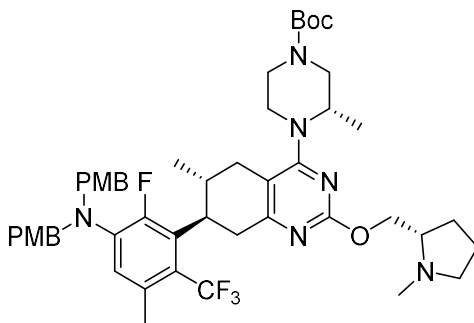
[0560] Una solución de (6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (650,0 mg, 1,01 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (653,32 mg, 5,06 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (571,3 mg, 2,03 mmol) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. El solvente se concentró al vacío para obtener el producto crudo. Luego al producto crudo se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (653,3 mg, 5,06 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (202,9 mg, 1,01 mmol) y se agitó en 1,4-dioxano (5 ml) a 110 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con que se eluyó con diclorometano/metanol (4/1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (660,0 mg, 0,80 mmol, 79,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 824,4 $[M+H]^+$

Etapla 4: *ter*-butil (*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0561] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (660,0 mg, 0,80 mmol) y peroximonosulfato de potasio (1,48 g, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 856,4 $[M+H]^+$

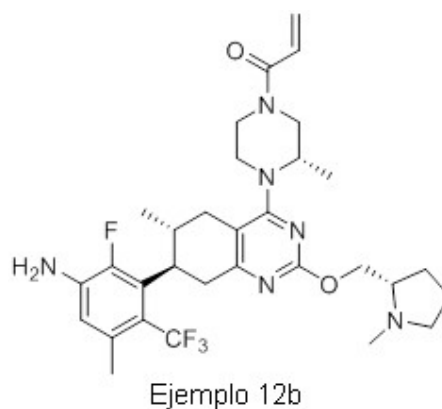
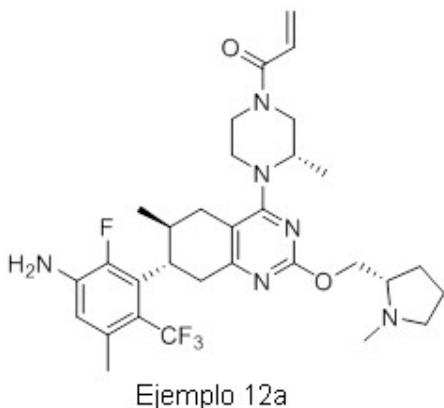
Etapa 5: *ter*-butil (*S*)-4-(((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0562] Una solución de hidruro de sodio (163,56 mg, 4,09 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y *N*-metil-*L*-prolinol (470,92 mg, 4,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (18 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil (*S*)-4-(((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (777,8 mg, 0,82 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con

diclorometano/metanol (7/1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (550,0 mg, 0,62 mmol, 75,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 891,5 $[M+H]^+$.

Etapla 6: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 12a); 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 12b)

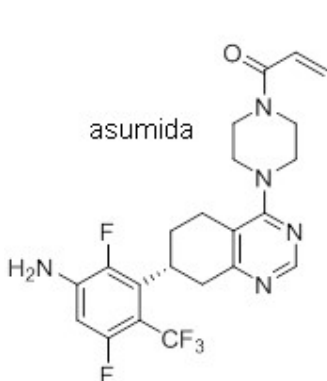


[0563] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-((6*R*,7*S*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (660,0 mg, 0,74 mmol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml) y diclorometano (7 ml) se agitó a 40 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Luego al producto crudo y *N,N*-diisopropiletilamina (477,75 mg, 3,7 mmol) en diclorometano (7 ml), se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (67,04 mg, 0,74 mmol) y se agitó a -78 °C durante 10 min. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el producto crudo. La mezcla se purificó mediante cSFC. La estereoquímica de los compuestos del título se asignó en función de la potencia.

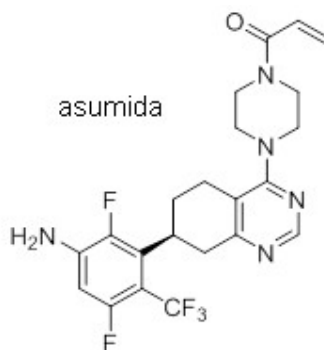
[0564] **Ejemplo 12a:** (Pico 1): CHIRALPAK IF-3 4,6*50mm, 3 μ m, Hex (0,1 % de DEA):EtOH = 75:25, 1,0 ml/min, RT = 1,61 min (más rápido). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,95 – 6,70 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,84 – 5,62 (m, 3H), 4,37 – 4,15 (m, 3H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,92 – 3,57 (m, 1H), 3,50 – 3,04 (m, 5H), 3,02 – 2,77 (m, 4H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,43 – 2,09 (m, 9H), 2,01 – 1,80 (m, 1H), 1,73 – 1,47 (m, 3H), 1,07 – 0,91 (m, 3H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 605,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0565] **Ejemplo 12b:** (Pico 2): CHIRALPAK IF-3 4,6*50mm, 3 μ m, Hex (0,1 % de DEA):EtOH = 75:25, 1,0 ml/min, RT = 2,22 min (más lento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,95 – 6,70 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,87 – 5,60 (m, 3H), 4,46 – 3,77 (m, 6H), 3,58 – 3,40 (m, 1H), 3,24 – 3,01 (m, 3H), 3,00 – 2,68 (m, 4H), 2,44 – 2,04 (m, 10H), 2,01 – 1,79 (m, 1H), 1,73 – 1,46 (m, 3H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplos 13a y 13b



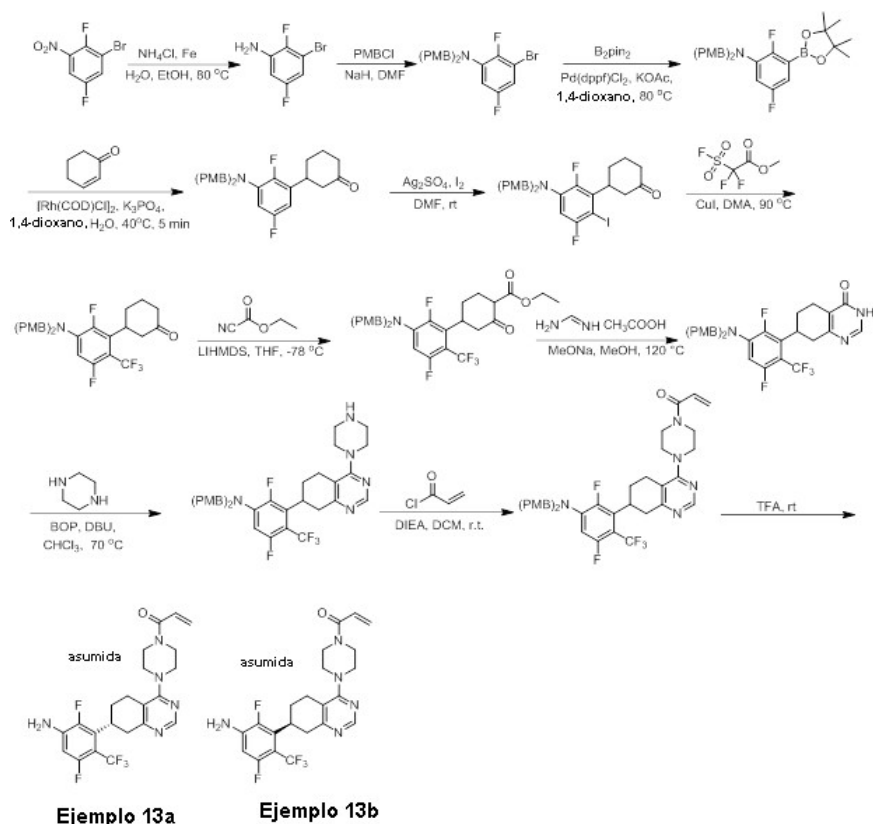
Ejemplo 13a



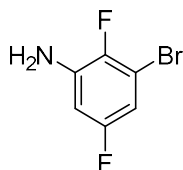
Ejemplo 13b

(R)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 13a);

(S)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 13b)

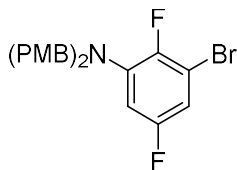


Etapas 1: 3-bromo-2,5-difluoroanilina



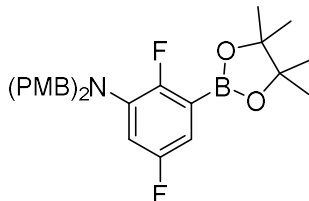
[0566] Una solución de 1-bromo-2,5-difluoro-3-nitro-benceno (20,00 g, 84,04 mmol), hierro en polvo (14,08 g, 252,11 mmol) y cloruro de amonio (22,27 g, 420,19 mmol) en etanol (400 ml) y agua (80 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 3-bromo-2,5-difluoroanilina (12,00 g, 57,69 mmol, 68,7 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS: (ESI, m/z): 207,9 $[M+H]^+$.

Etapas 2: 3-bromo-2,5-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina

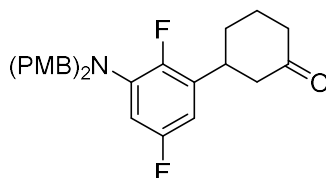


[0567] Una solución de 3-bromo-2,5-difluoro-anilina (12,00 g, 57,69 mmol) e hidruro de sodio (11,54 g, 288,46 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (38,8 ml, 288,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-bromo-2,5-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina (20,00 g, 44,61 mmol, 77,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 448,1 $[M+H]^+$.

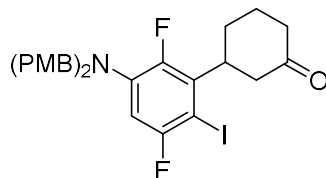
Etapa 3: 2,5-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



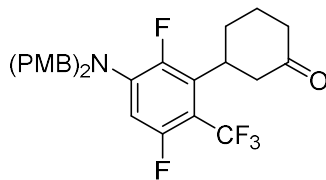
[0568] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-2,5-difluoro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]anilina (20,00 g, 44,61 mmol), bis(pinacolato)diboro (33,99 g, 133,84 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (3,27 g, 4,46 mmol) y acetato de potasio (8,74 g, 89,23 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 2,5-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (14,00 g, 28,26 mmol, 63,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 496,2 $[M+H]^+$.



Etapa 5: 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-yodofenil)ciclohexan-1-ona

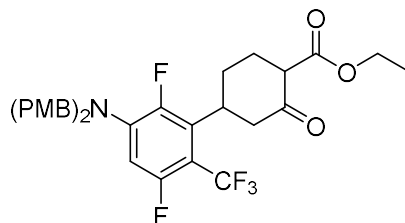


Etapa 6: 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)ciclohexan-1-ona



[0571] En nitrógeno, una solución de 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-yodofenil)ciclohexan-1-ona (4,00 g, 6,76 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (6,50 g, 33,82 mmol) y yoduro cuproso (1,29 g, 6,76 mmol) en *N,N*- dimetilacetamida (40 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)ciclohexan-1-ona (2,00 g, 3,75 mmol, 55,4 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): 534,2 $[M+H]^+$.

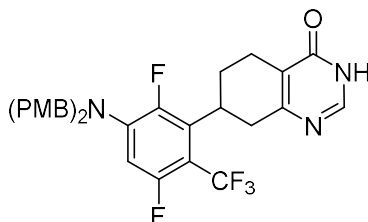
Etapas 7: etil 4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-2-oxociclohexan-1-carboxilato



[0572] En nitrógeno, a una solución de 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)ciclohexan-1-ona (1,80 g, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (6,75 ml, 6,75 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,77 g, 7,76 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/ acetato de etilo (4/1) para obtener etil 4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-2-oxociclohexan-1-

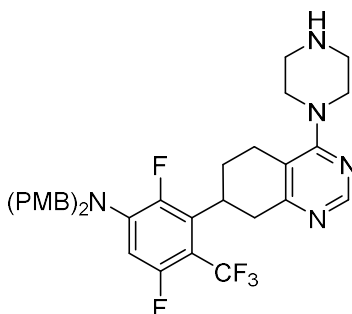
carboxilato (0,70 g, 1,16 mmol, 34,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 606,2 $[M+H]^+$.

Etapla 8: 7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona



[0573] Una solución de etil 4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-2-oxociclohexan-1-carboxilato (800,0 mg, 1,32 mmol), acetato de formamidina (687,7 mg, 6,61 mmol) y MeONa (888,7 mg, 9,25 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (400,0 mg, 0,68 mmol, 51,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 586,2 $[M+H]^+$.

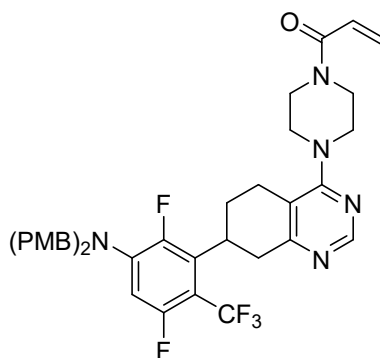
Etapla 9: 2,5-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0574] Una solución de 7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (400,0 mg, 0,68 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (604,3 mg, 1,37 mmol), piperazina (588,4 mg, 6,83 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (312,0 mg, 2,05 mmol) en cloroformo (6 ml) se agitó a 70 °C durante 4 horas. Una vez que se

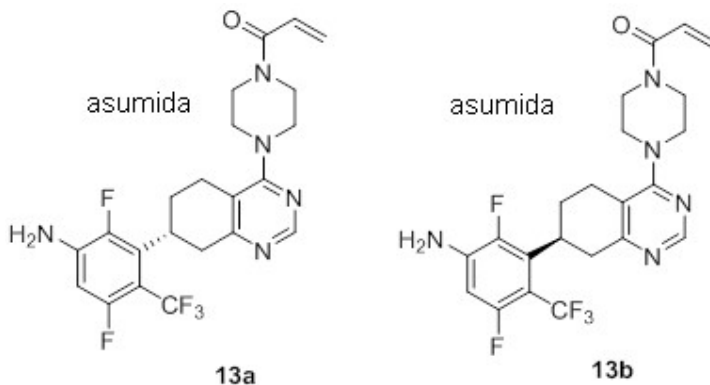
completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (1/1) para obtener 2,5-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-(trifluorometil)anilina (300,0 mg, 0,46 mmol, 67,2 % de rendimiento) como un sólido con color. LC-MS: (ESI, m/z): 654,3 $[M+H]^+$.

Etapa 10: 1-(4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



[0575] A una solución de 2,5-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-(trifluorometil)anilina (250,0 mg, 0,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (98,7 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (4 ml), se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (51,9 mg, 0,57 mmol) y se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1-(4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (270,0 mg, 0,38 mmol, 99,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 708,3 $[M+H]^+$.

Etapa 11: (*R*)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 13a**) y (*S*)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 13b**)



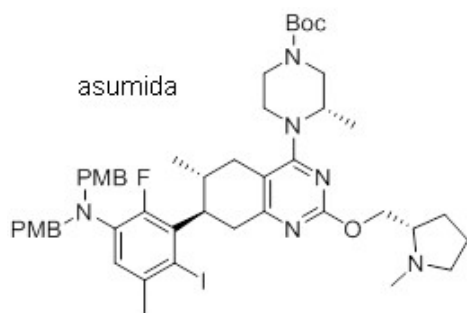
[0576] Una solución de 1-(4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (200,0 mg, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con *N,N*-diisopropiletilamina. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de fase inversa que se eluyó con agua/ acetonitrilo (4/6) para obtener los diastereoisómeros como un sólido blanco. Luego los diastereoisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm, 3μm; Fase móvil A:Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50, Fase móvil B; velocidad de flujo: 1 ml/min para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0577] **Ejemplo 13a:** (*R*)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (34,2 mg, 0,07 mmol, 25,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,14 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 2H), 3,65 – 3,52 (m, 5H), 3,22 – 3,20 (m, 1H), 3,04 – 2,97 (m, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 1,99 (brs, 2H). LC-MS: (ESI, m/z): 468,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (4,6*50 mm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA)/EtOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,444 min (pico más rápido).

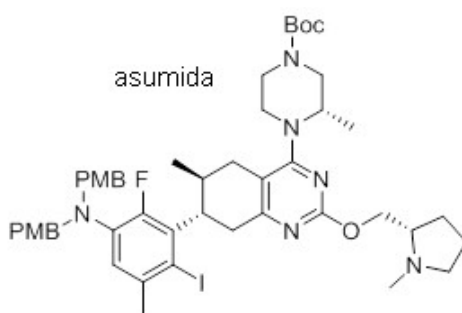
[0578] **Ejemplo 13b:** (*S*)-1-(4-(7-(3-amino-2,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (34,0 mg, 0,07 mmol, 25,7 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 6,83 (dd,

$J = 16,8, 10,5$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 14,4, 7,2$ Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,14 (dd, $J = 16,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Hz, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 2H), 3,65 – 3,52 (m, 5H), 3,22 – 3,20 (m, 1H), 3,04 – 2,97 (m, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 1,99 (brs, 2H). LC-MS: (ESI, m/z): 468,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (4,6*50 mm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA)/EtOH = 50/50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,920 min (pico más lento).

Ejemplos 14a y 14b



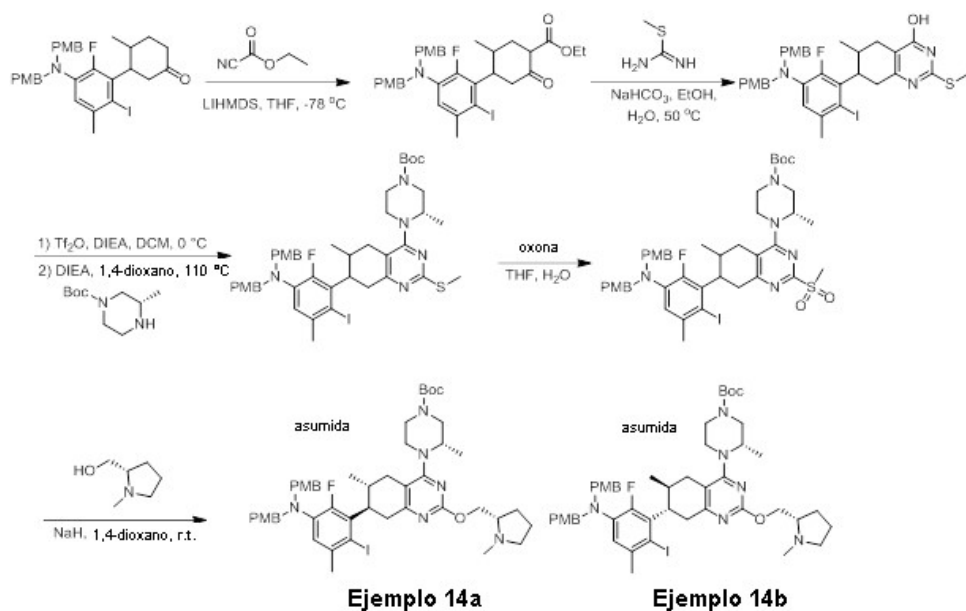
Ejemplo 14a



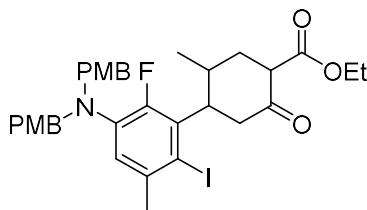
Ejemplo 14b

ter-butil (S)-4-((6R,7R)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Ejemplo 14a)

ter-butil (S)-4-((6S,7S)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Ejemplo 14b)

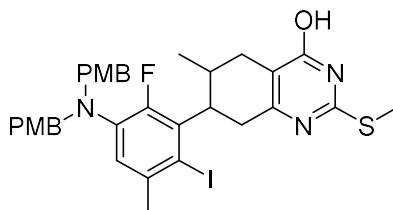


Etapla 1: etil 4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato



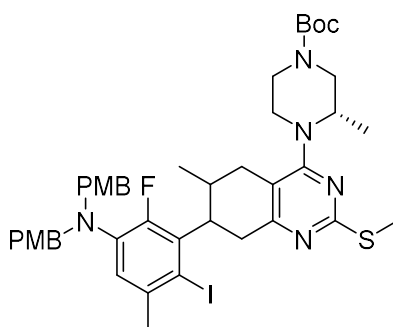
[0579] En nitrógeno, a una solución de 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona (6,00 g, 9,98 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (19,95 ml, 19,95 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó por goteo cianoformiato de etilo (2,27 g, 22,94 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (4/1) para obtener etil 4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato (2,50 g, 3,71 mmol, 37,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 674,2 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol



[0580] Una solución de etil 4-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato (3,00 g, 4,45 mmol), 2-metilisotiurea (12,38 g, 44,54 mmol) y bicarbonato de sodio (9,35 g, 111,35 mmol) en etanol (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (3/1) para obtener 7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (0,70 g, 1,00 mmol, 22,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 700,1 $[M+H]^+$.

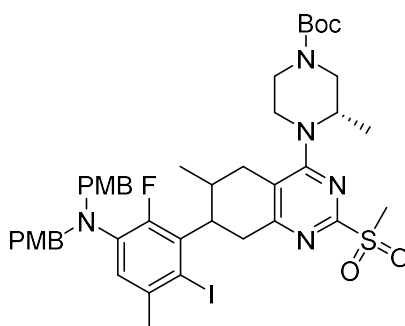
Etapa 3: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0581] Una solución de 7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (700,0 mg, 1,00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 g, 3,00 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (564,6 mg, 2,00 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El solvente se concentró al vacío para obtener el producto crudo. Luego el producto crudo, *N,N*-diisopropiletilamina (1,29 g, 10,01 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,20 g, 6,00 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a 110 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se

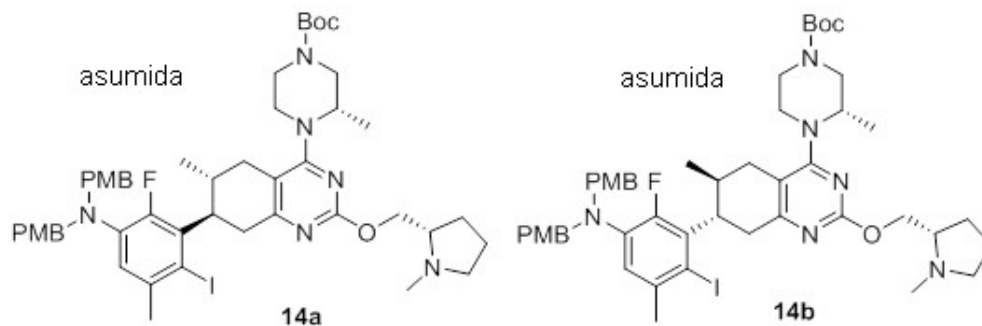
secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,45 mmol, 45,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 882,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0582] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (660,0 mg, 0,80 mmol) y peroximonosulfato de potasio (1,48 g, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 914,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil (*S*)-4-(((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 14a**) y *ter*-butil (*S*)-4-(((6*S*,7*S*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 14b**)



[0583] Una solución de *N*-metil-*L*-prolinol (75,6 mg, 0,66 mmol) e hidruro de sodio (65,7 mg, 1,64 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (300,0 mg, 0,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener los diastereoisómeros como un sólido blanco. Luego los diastereoisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm 3μm; Fase móvil A: MtBE(0,1 % de DEA): EtOH=80:20, Fase móvil B;; velocidad de flujo: 1 ml/min para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de compuestos del título se asignó de manera arbitraria.

[0584] **Ejemplo 14a:** *ter*-butil(*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (54,4 mg, 0,06 mmol, 17,5 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 4,24 – 4,12 (m, 6H), 4,00 (dd, *J* = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 1H), 3,70 – 3,67 (m, 7H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 2,95 – 2,90 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 2,60 – 2,56 (m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,34 – 2,28 (m, 7H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,67 – 1,53 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (s, 1H), 1,00 – 0,93 (m, 4H), 0,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 949,4 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50 mm); detectada a 254 nm;

[0585] Ejemplo 14b: *ter*-butil(*S*)-4-(((6*S*,7*S*)-7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (44,3 mg, 0,05 mmol, 14,2 % de rendimiento sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 4,25 – 4,12 (m, 5H), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,73 – 3,70 (m, 7H), 3,44 – 3,40 (m, 2H), 3,10 (brs, 2H), 2,96 – 2,90 (m, 2H), 2,83 – 2,80 (m, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,28 (m, 7H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,69 – 1,53 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,30 – 1,23 (m, 4H), 0,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 949,4 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50 mm); detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA)/EtOH = 70/30; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,553 min (pico más lento).

asumida

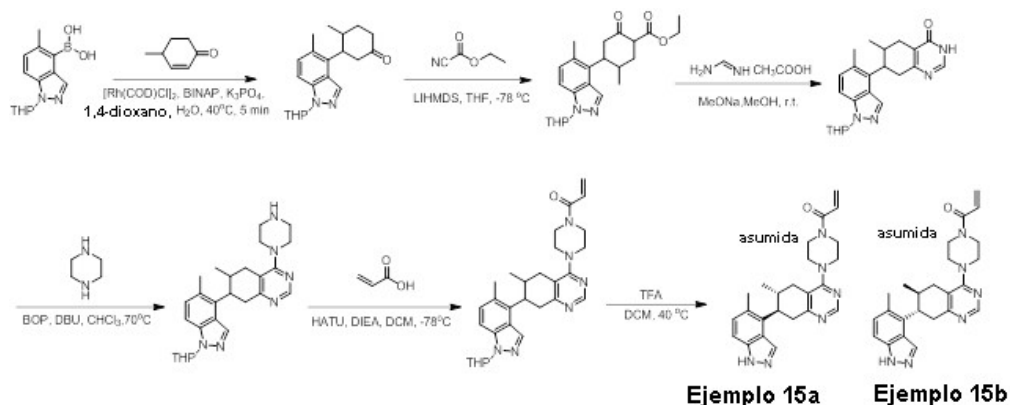
asumida

Ejemplo 15a

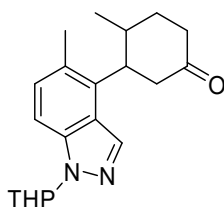
Ejemplo 15b

1-(4-(((6R,7R)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 15a);

1-(4-((6S,7S)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 15b)

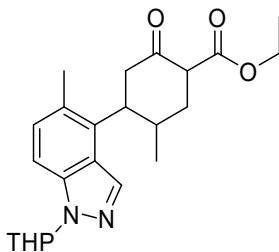


Etap 1: 4-metil-3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona



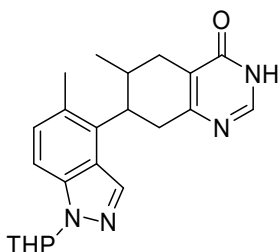
[0586] En nitrógeno, a una solución de ácido (5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)borónico (3,00 g, 11,76 mmol), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (2,58 g, 23,58 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,44 g, 2,34 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (0,60 g, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (3 ml) y se agitó durante 5 min a 40 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para obtener 4-metil-3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona (1,50 g, 4,60 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 327,2 [M+H]⁺.

Etap 2: etil 5-metil-4-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato



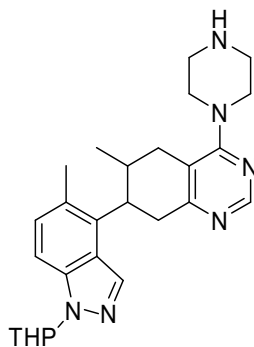
[0587] En nitrógeno, a una solución de 4-metil-3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona (1,50 g, 4,62 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (6,0 ml, 6,00 mmol) (1M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,69 g, 6,93 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para obtener etil 5-metil-4-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (0,78 g, 1,96 mmol, 42,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 399,2 [M+H]⁺.

Etapas 3: 6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona

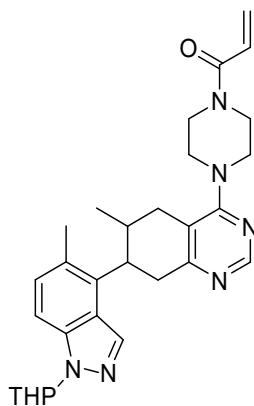


[0588] Una solución de etil 5-metil-4-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (0,72 g, 1,806 mmol), acetato de formamidina (0,57 g, 5,43 mmol) y metóxido de sodio (0,39 g, 7,24 mmol) en alcohol metílico (20 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se ajustó a pH = 7 con HCl en 1,4-dioxano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para obtener 6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (450,0 mg, 1,20 mmol, 66,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 379,2 [M+H]⁺.

Etapas 4: 6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



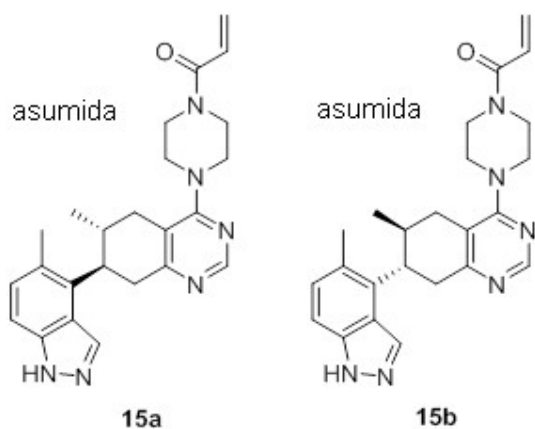
Etapa 5: 1-[4-[6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0590] Una solución de ácido acrílico (142,0 mg, 1,97 mmol), 6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (440,0 mg, 0,99 mmol), HATU (487,0 mg, 1,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,97 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. La capa orgánica

se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para obtener 1-[4-[6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (200,0 mg, 0,40 mmol, 40,5 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI, m/z): 501,3 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-(4-((6*R*,7*R*)-6-metil-7-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 15a**); 1-(4-((6*S*,7*S*)-6-metil-7-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 15b**)

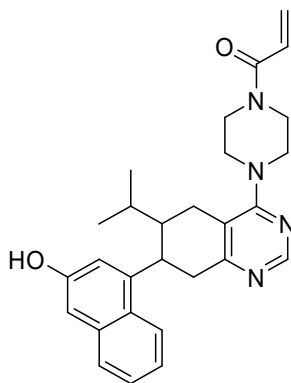


[0591] Una solución de 1-[4-[6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (180,0 mg, 0,36 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (5 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19×150mm, 5µm; Fase móvil A: Agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 ml/min; gradiente: 25 % de B a 50 % de B en 7 min; 254220 nm; Rt: 7,23 min. La mezcla de enantiómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2*25cm, 5µm; Fase móvil A: Hex (8mmol/L de NH₃.MeOH)--HPLC, Fase móvil B: IPA--HPLC; velocidad de flujo: 12 ml/min; gradiente: 50 de B a 50 de B en 23 min; 220/254 nm; RT1:10,5; RT2:16,5 para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

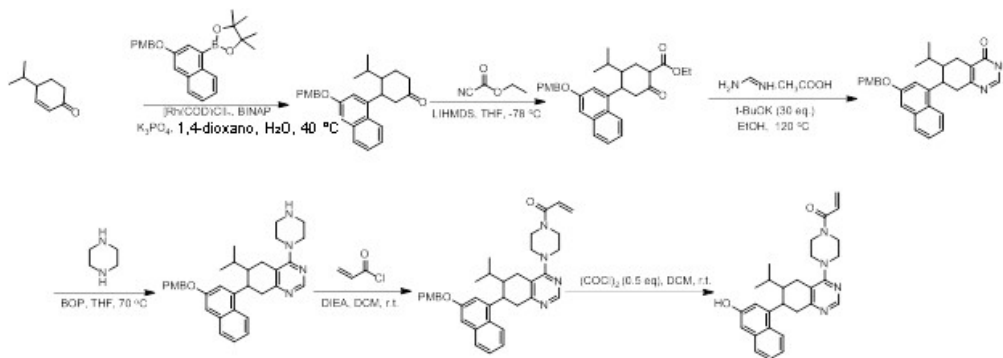
[0592] Ejemplo 15a: 1-[4-[(6*R*,7*R*)-6-metil-7-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (4,3 mg, 0,01 mmol, 2,9 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 2H), 3,68 – 3,52 (m, 4H), 3,43 – 3,40 (m, 1H), 3,28 (brs, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,01 – 2,97 (m, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,44 (s, 4H), 0,73 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 417,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IA-3(0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA):IPA=50:50; flujo = 1,0ml/min; tiempo de retención: 1,281 min (pico más rápido).

[0593] Ejemplo 15b: 1-[4-[(6*S*,7*S*)-6-metil-7-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (5,2 mg, 0,01 mmol, 3,5 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 2H), 3,68 – 3,52 (m, 4H), 3,43 – 3,40 (m, 1H), 3,28 (brs, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,01 – 2,97 (m, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,44 (s, 4H), 0,73 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 417,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IA-3; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA):IPA=50:50; flujo = 1,0ml/min; tiempo de retención: 1,872 min (pico más lento).

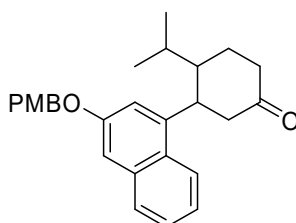
Ejemplo 16



1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

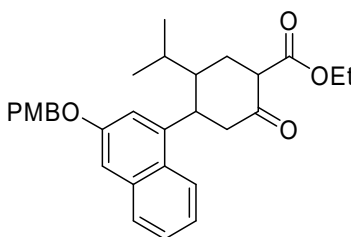


Etapa 1: 4-isopropil-3-(3-(4-metoxibenciloxi)naftalen-1-il)ciclohexanona



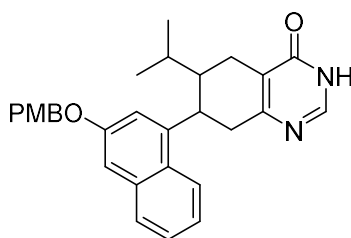
[0594] En nitrógeno, a una solución de 4-isopropilciclohex-2-en-1-ona (0,27 g, 1,92 mmol), 2-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,50 g, 1,28 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (0,06 g, 0,13 mmol), (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,16 g, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (0,6 ml) y se agitó durante 5 minutos a 40 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para obtener 4-isopropil-3-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]ciclohexanona (0,14 g, 0,35 mmol, 27,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 403,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: etil 5-isopropil-4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



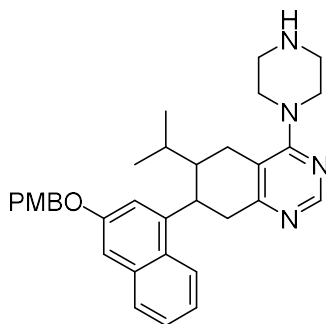
[0595] En nitrógeno, a una solución de 4-isopropil-3-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]ciclohexanona (0,67 g, 1,66 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (3,3 ml, 3,33 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,38 g, 3,83 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo etil 5-isopropil-4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (600,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 475,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



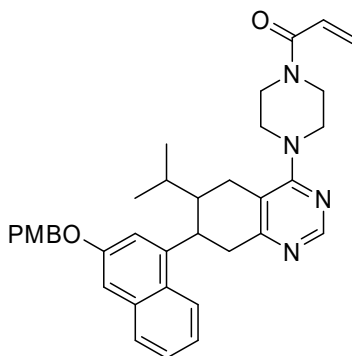
[0596] Una solución de etil 5-isopropil-4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (0,60 g, crudo), acetato de formamidina (1,97 g, 18,96 mmol) y ter-butóxido de potasio (4,26 g, 37,93 mmol) en etanol (50 ml) se agitó a 120 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se ajustó a pH = 7 con HCl/1,4-dioxano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/alcohol metílico (20/1) para obtener 6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (150,0 mg, 0,33 mmol, 26,1 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI, m/z): 455,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina



[0597] Una solución de 6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-quinazolin-4-ona (0,19 g, 0,42 mmol), piperazina (0,36 g, 4,18 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (0,24 g, 0,54 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,13 ml, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (160,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 523,3 [M+H]⁺.

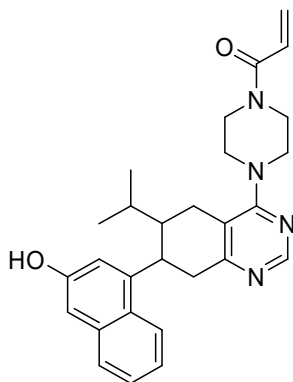
Etapa 5: 1-[4-[6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0598] A una solución de la 6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina cruda (0,16 g, cruda) y *N,N*-diisopropiletilamina (98,7 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (0,03 g, 0,31 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con

diclorometano/alcohol metílico (20/1) para obtener 1-[4-[6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (80,0 mg, 0,14 mmol, 45,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 577,3 [M+H]⁺

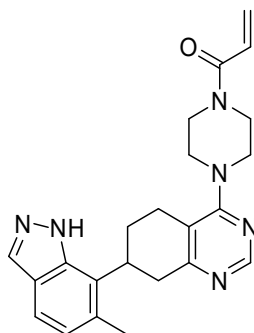
Etapas 6: 1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



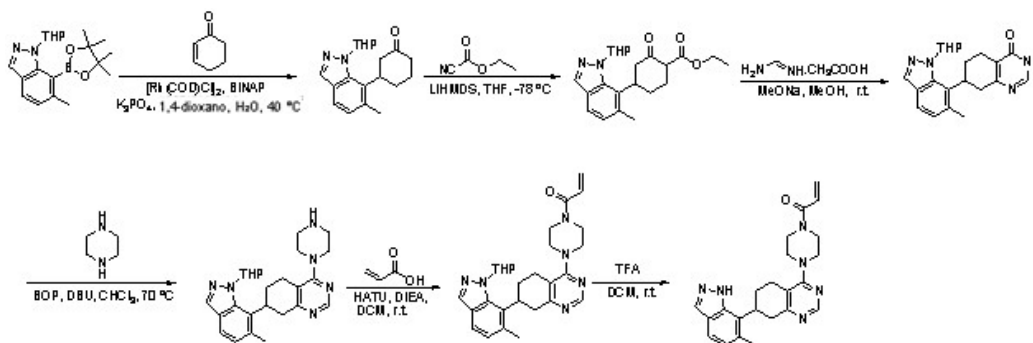
[0599] Una solución de 1-[4-[6-isopropil-7-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-naftil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (0,06 g, 0,10 mmol), dicloruro de etandioilo (0,02 ml, 0,21 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 25 °C durante 48 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD 30*150mm, 5µm; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 36 % de B a 56 % de B en 7 min; 220/254 nm; Rt: 6,22 min. para obtener 1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (11,3 mg, 0,025 mmol, 23,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 457,3 [M+H]⁺

[0600] Ejemplo 16: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,76 – 3,62 (m, 4H), 3,52 – 3,47 (m, 3H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 2,85 – 2,65 (m, 2H), 2,56 – 2,54 (m, 1H), 2,04 (brs, 1H), 1,70 (brs, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

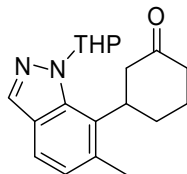
Ejemplo 17



1-[4-[7-(6-metil-1H-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



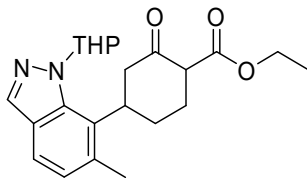
Etapas 1: 3-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)ciclohexanona



[0601] En nitrógeno, a una solución de 6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (1,51 g, 2,65 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (0,76 g, 7,94 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,33 g, 0,53 mmol) y dímico de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (0,13 g, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (2 ml) y se agitó durante 5 minutos a 40 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-

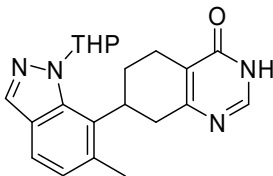
il)ciclohexanona (1,00 g, 2,43 mmol, 91,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 313,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: etil 4-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0602] En nitrógeno, a una solución de 3-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)ciclohexanona (1,00 g, 2,55 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó por goteo litiobis(trimetilsilil)amida (0,56 g, 3,32 mmol) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,38 g, 3,80 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para obtener etil 4-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (0,68 g, 1,78 mmol, 69,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 385,2 [M+H]⁺.

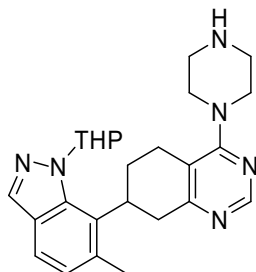
Etapa 3: 7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0603] Una solución de etil 4-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (0,60 g, 1,56 mmol), acetato de formamidina (0,49 g, 4,69 mmol) y metóxido de sodio (0,42 g, 7,82 mmol) en alcohol metílico (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se ajustó a pH = 7 con HCl/1,4-dioxano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para obtener 7-(6-metil-1-

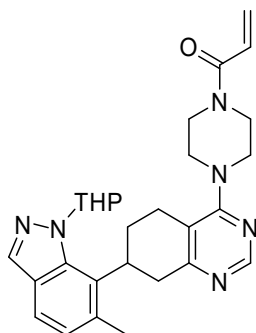
tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,52 g, 1,44 mmol, 92,1 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI, m/z): 365,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: 7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[0604] Una solución de 7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,50 g, 1,33 mmol), piperazina (1,72 g, 19,99 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (0,88 g, 2,0 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,53 ml, 3,57 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a 70 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,43 g, 0,99 mmol, 74,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 433,3 [M+H]⁺.

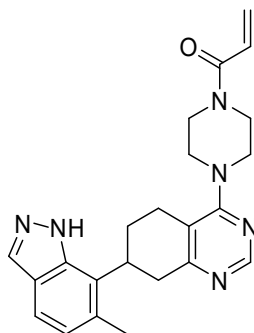
Etapa 5: 1-[4-[7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0605] Una solución de 7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,30 g, 0,70 mmol), ácido acrílico (0,25 g, 3,51 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,41 mmol) y HATU (0,35 g, 0,91 mmol) en

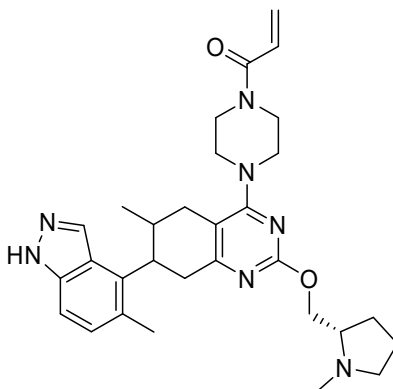
diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 1-[4-[7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (100,0 mg, 0,21 mmol, 29,2 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 487,3 [M+H]⁺.

Etapa 6: 1-[4-[7-(6-metil-1H-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

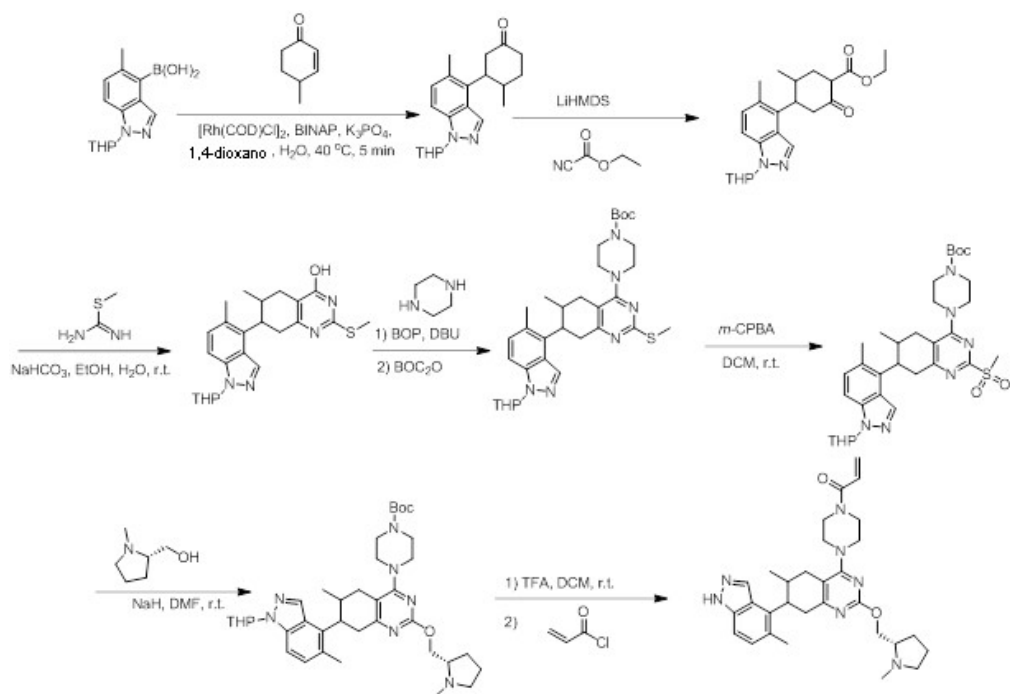


[0606] Una solución de 1-[4-[7-(6-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (0,10 g, 0,14 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD 19×150mm, 5μm; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 ml/min; gradiente: 22 % de B a 43 % de B en 10 min; 254220 nm; Rt: 8,48 min para obtener 1-[4-[7-(6-metil-1H-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (37,9 mg, 0,094 mmol, 65,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 403,3 [M+H]⁺.

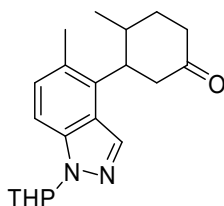
[0607] Ejemplo 17: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,79 – 3,61 (m, 6H), 3,52 – 3,46 (m, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,72 – 2,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 1,90 -1,85 (m, 1H).

Ejemplo 18a

1-(4-(6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



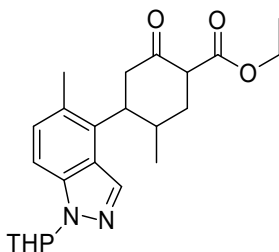
Etapas 1: 4-metil-3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona



[0608] En nitrógeno, a una solución de ácido (5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)borónico (3,00 g, 11,76 mmol), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (2,58 g, 23,58 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,44 g, 2,34 mmol), dímero de cloro(1,5-

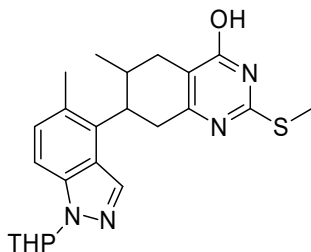
ciclooctadien)rodio(I) (0,60 g, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (6 ml) y se agitó a 40 °C durante 5 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para obtener 4-metil-3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)ciclohexanona (1,50 g, 4,60 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 327,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: etil 5-metil-4-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-2-oxociclohexan-1-carboxilato



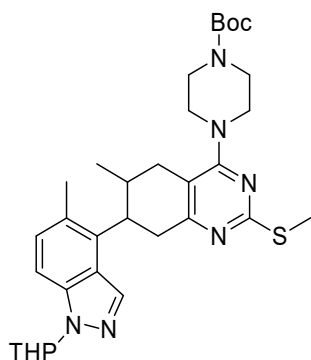
[0609] En nitrógeno, a una solución de 4-metil-3-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-ciclohexanona (1,50 g, 4,62 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se agregó por goteo litiobis(trimetilsilil)amida (6,0 ml, 6 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,69 g, 6,93 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para obtener etil 5-metil-4-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-2-oxociclohexan-1-carboxilato (0,78 g, 1,96 mmol, 42,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 399,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-metil-2-metilsulfanil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol



[0610] Una solución de etil 5-metil-4-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-1H-indazol-4-il)-2-oxociclohexan-1-carboxilato (0,20 g, 0,5 mmol), 2-metilisotiurea (0,27 g, 3,01 mmol) y bicarbonato de sodio (0,43 g, 5,02 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 6-metil-2-metilsulfanil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (100,0 mg, 0,24 mmol, 46,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 425,2 [M+H]⁺.

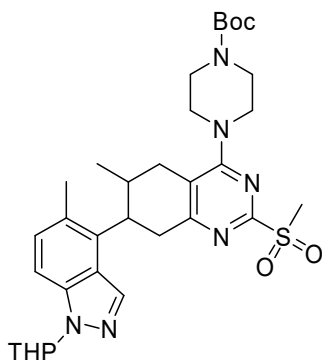
Etapa 4: *ter*-butil 4-[6-metil-2-metilsulfanil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0611] Una solución de piperazina (0,28 g, 3,30 mmol), hexafluorofosfato de 6-metil-2-metilsulfanil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (0,14 g, 0,33 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (0,19g, 0,43mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,15 ml, 0,99 mmol) en cloroformo (3 ml) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Luego se agregó di-*ter*-butil dicarbonato (1,44 g, 6,60 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio

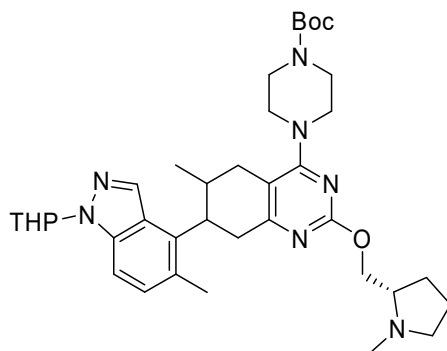
anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil 4-[6-metil-2-metilsulfanil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (130,0 mg, 0,22 mmol, 66,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 593,3 [M+H]⁺.

Etapas 5: *ter*-butil 4-[6-metil-2-metilsulfonil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



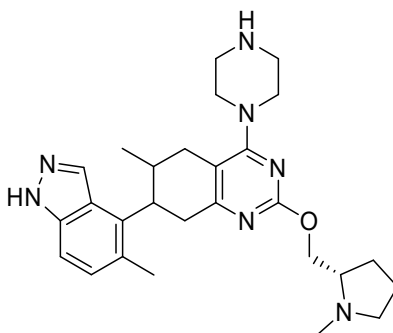
[0612] Una solución de *ter*-butil 4-[6-metil-2-metilsulfanil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,20 g, 0,34 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,17 g, 1,01 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante NaHSO₃ saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el *ter*-butil 4-[6-metil-2-metilsulfonil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato crudo (200,0 mg, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 625,3 [M+H]⁺.

Etapas 6: *ter*-butil 4-[6-metil-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi] -7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0613] Una solución de *N*-metil-*L*-prolinol (66,7 mg, 0,58 mmol) e hidruro de sodio (0,09 g, 2,88 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó el producto crudo *ter*-butil 4-[6-metil-2-metilsulfonil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,18 g, 0,29 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener *ter*-butil 4-[6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (150,0 mg, 0,23 mmol, 78,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 660,4 [*M*+*H*]⁺.

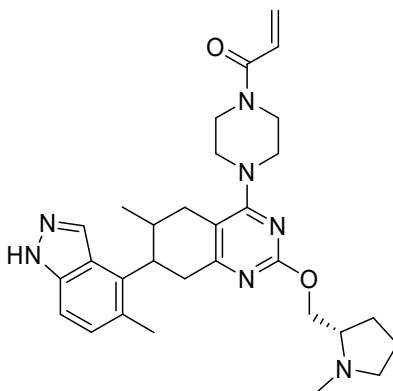
Etapa 7a: 6-metil-7-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[0614] Una solución de *ter*-butil 4-[6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,14 g, 0,21 mmol) en diclorometano (4 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró

al vacío para obtener 6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (150,0 mg, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 476,3 [M+H]⁺.

Etapa 7b: 1-(4-(6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

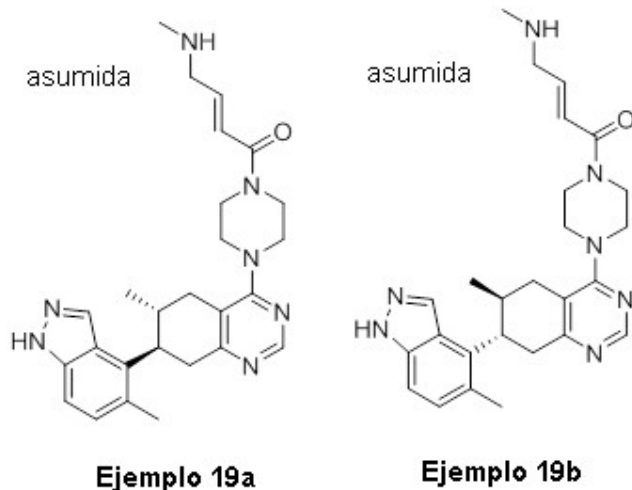


[0615] Una solución de 6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,15 g, 0,27 mmol) y *N,N*-diisopropil-etilamina (0,09 ml, 0,54 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,02 ml, 0,24 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Prep OBD C18 30×150mm, 5µm; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 22 % de B a 42 % de B en 10 min; 254/220 nm; Rt: 9,02 min para obtener 1-[4-[6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (7,6 mg, 0,014 mmol, 5,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 530,5 [M+H]⁺.

[0616] Ejemplo 18a: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 1H), 3,87 – 3,71 (m, 2H), 3,71 – 3,48 (m, 4H), 3,32 – 3,20 (m, 3H), 3,17

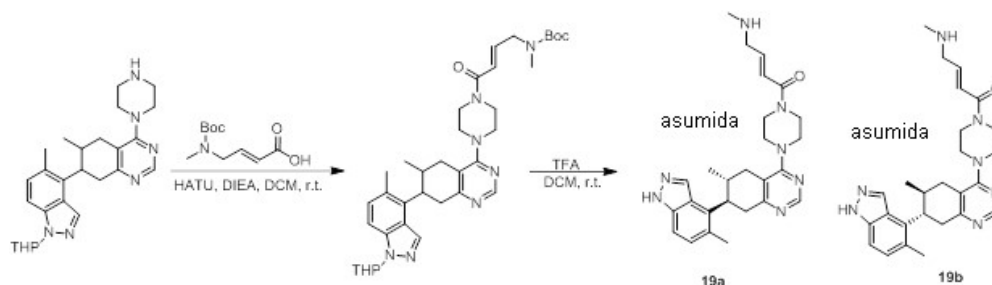
– 3,00 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 2H), 2,73 – 2,52 (m, 3H), 2,41 (s, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,73 – 1,48 (m, 3H), 0,70 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Ejemplos 19a y 19b

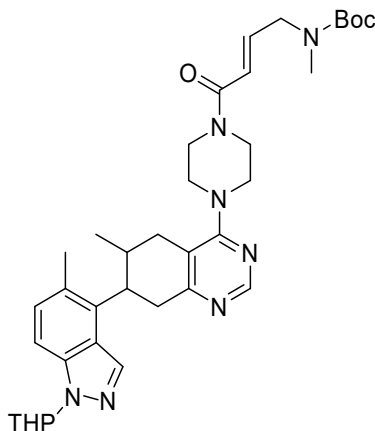


(E)-1-(4-(((6R,7R)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona (Ejemplo 19a)

(E)-1-(4-(((6S,7S)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona (Ejemplo 19b)

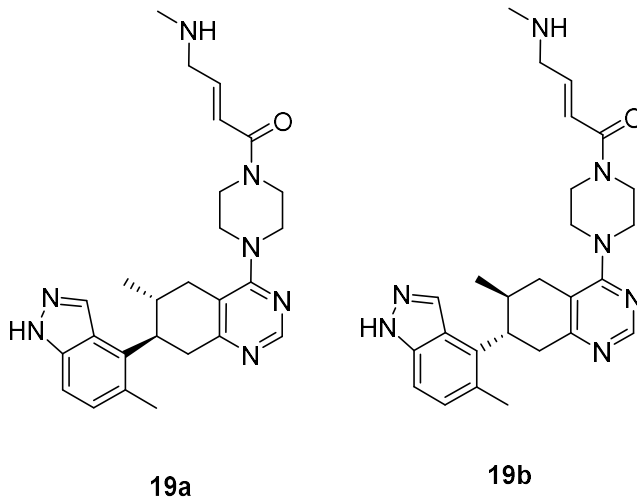


Etapa 1: ter-butil N-metil-N-[(E)-4-[4-[6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]-4-oxo-but-2-enil]carbamato



[0617] Una solución de 6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,59 g, 0,79 mmol), ácido (*E*)-4-[ter-butoxi-carbonil(metil)amino]but-2-enoico (0,51 g, 2,38 mmol), HATU (0,39 g, 1,03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,59 mmol) en diclorometano (3 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener *ter*-butil *N*-metil-*N*-[(*E*)-4-[4-[6-metil-7-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]-4-oxo-but-2-enil]carbamato (0,15 g, 0,17 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI, *m/z*): 644,4 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 2: (*E*)-1-(4-((6*R*,7*R*)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona (**Ejemplo 19a**) y (*E*)-1-(4-((6*S*,7*S*)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona (**Ejemplo 19b**)



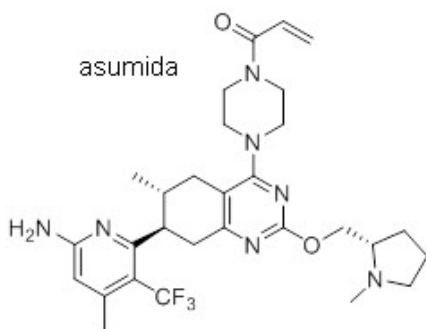
[0618] Una solución de ter-butil N-metil-N-[(E)-4-[4-[6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]-4-oxo-but-2-enil]carbamato (0,13 g, 0,20 mmol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml) y diclorometano (1,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. Luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD 30*150mm, 5um; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 13 % de B a 36 % de B en 10 min; 220/254 nm; Rt: 9,53 min para obtener el producto deseado. La mezcla de enantiómeros se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC, 2*25cm, 5 um; Fase móvil A: Hex:DCM=1:1(10mM de NH₃-MeOH)--HPLC, Fase móvil B: Hex--HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 50 de B a 50 de B en 16 min; 254/220 nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0619] **Ejemplo 19a:** (E)-1-(4-(((6R,7R)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona (3,5 mg, 0,0076 mmol, 3,8 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,95 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,82 – 6,55 (m, 2H), 3,86 – 3,45 (m, 8H), 3,30 – 3,05 (m, 5H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 0,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 460,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3(0,46*5cm; 3 um);

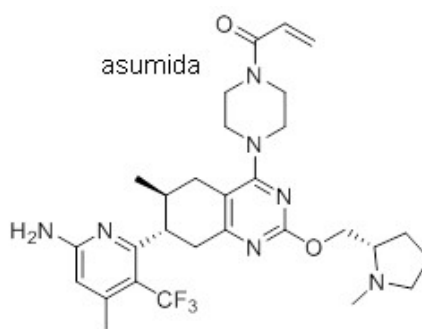
detectada a 254 nm; (Hex:DCM=1:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,159 min (pico más rápido).

[0620] Ejemplo 19b: (E)-1-(4-(((6S,7S)-6-metil-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metilamino)but-2-en-1-ona (2,3 mg, 0,005 mmol, 2,5 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12,95 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 – 6,55 (m, 2H), 3,86 – 3,45 (m, 8H), 3,30 – 3,05 (m, 5H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 0,70 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 460,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3(0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; (Hex:DCM=1:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 3,065 min (pico más lento).

Ejemplos 20a y 20b



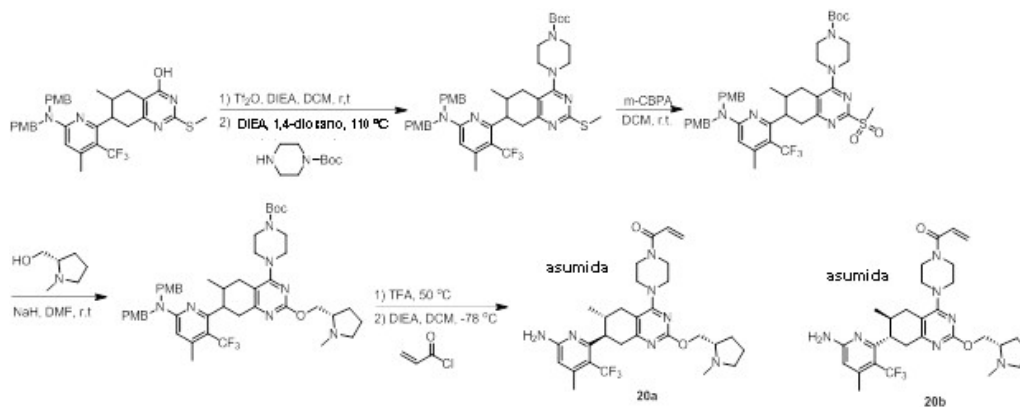
Ejemplo 20a



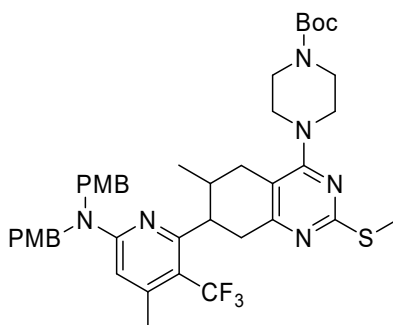
Ejemplo 20b

1-(4-(((6R,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 20a)

1-(4-(((6S,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 20b)

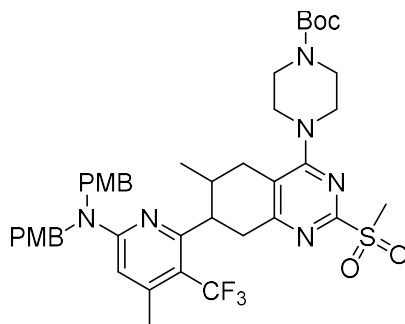


Etapla 1: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



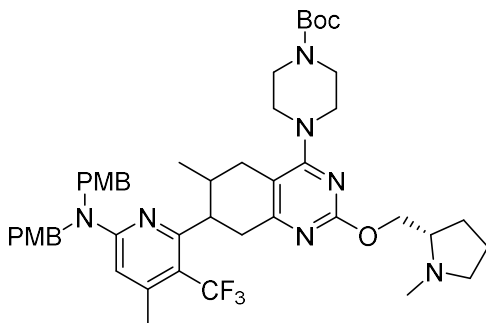
[0621] A una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,30 g, 2,08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,81 ml, 10,4 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0,63 ml, 3,75 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1,4-dioxano y se ajustó a pH >7 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego se agregó *ter*-butil 1-piperazincarboxilato (1,16 g, 6,24 mmol) y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,30 g, 2,08 mmol) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 793,4 [M+H]⁺.

Etapla 2: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0622] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,00 g, 1,26 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,65 g, 3,78 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante Na₂SO₃ saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonyl-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato crudo (1,20 g, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación.

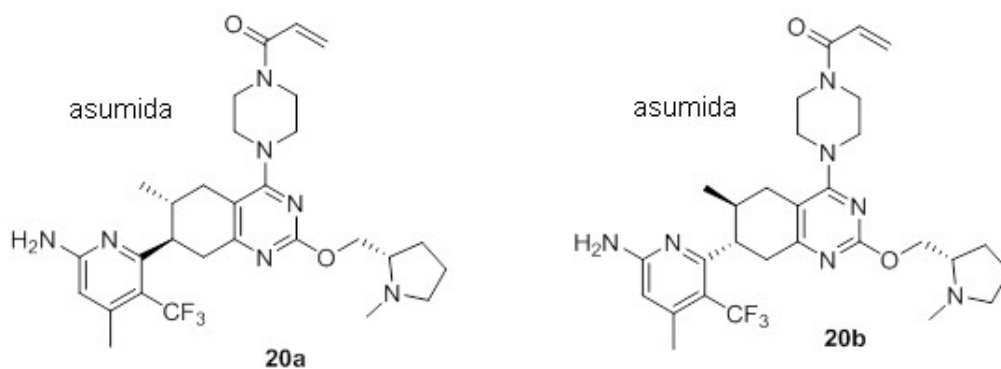
Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0623] Una solución de *N*-metil-*L*-prolinol (635,9 mg, 5,53 mmol) e hidruro de sodio (0,22 g, 5,53 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó el producto crudo de la última etapa *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonyl-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,20 g, crudo) y se agitó a 25 °C durante 20 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las

capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (700,0 mg, 0,81 mmol, 73,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 860,5 [M+H]⁺.

Etapa 4: 1-(4-((6*R*,7*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 20a**) 1-(4-((6*S*,7*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 20b**)

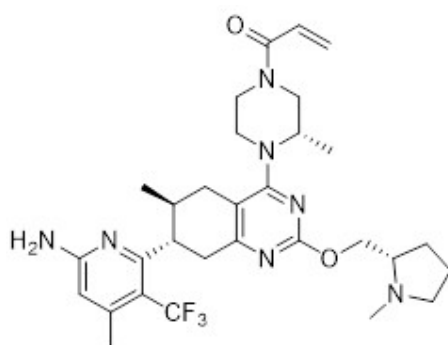
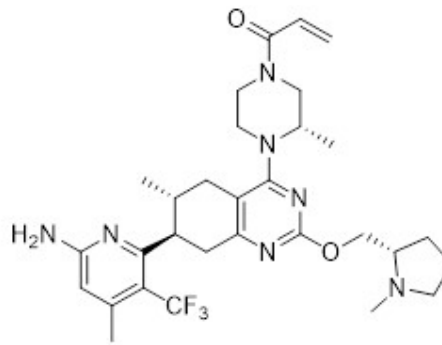


[0624] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,70 g, 0,81 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener la 4-metil-6-[6-metil-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina cruda (500 mg, cruda). Una solución de la 4-metil-6-[6-metil-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina cruda (0,50 g, cruda) en diclorometano (10 ml) se ajustó a pH > 7 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,07 g, 0,78 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El producto crudo

se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm, 5µm; Fase móvil A: Agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 35 de B a 53 B en 7 min; 254/220 nm; RT1:6,57; RT2:; volumen de inyección: ml; cantidad de corridas. La mezcla de diastereómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5µm; Fase móvil A: MTBE (10mM NH₃-MeOH)--HPLC, Fase móvil B:MeOH--HPLC; velocidad de flujo:20 ml/min; gradiente:5 de B a 5 de B en 21 min; 220/254 nm; RT1:11,022; RT2:13,553; volumen de inyección:0,3 ml para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de compuestos del título se asignó de manera arbitraria.

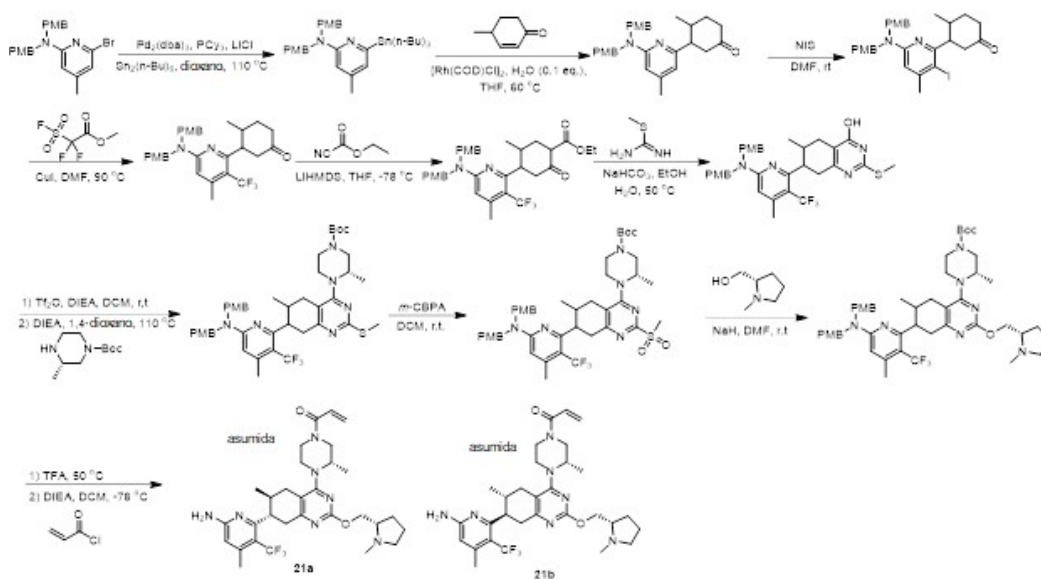
[0625] Ejemplo 20a: 1-(4-((6R,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (51,4 mg, 0,09 mmol, 10,3 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,80 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,27 – 6,03 (m, 2H), 5,69 (dd, *J* = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 10,7, 6,5 Hz, 1H), 3,81 – 3,43 (m, 6H), 3,32 – 3,18 (m, 2H), 3,14 – 2,84 (m, 3H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,38 – 2,21 (m, 6H), 2,20 – 2,0 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,73 – 1,41 (m, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 574,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (0,46*5cm; 3µm); detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA): MeOH=95:5; flujo = 1,0ml/min; tiempo de retención: 2,928 min (pico más rápido).

[0626] Ejemplo 20b: 1-(4-((6S,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (48,5 mg, 0,08 mmol, 9,8 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,80 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,22 – 6,06 (m, 2H), 5,69 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 10,7, 6,5 Hz, 1H), 3,71 (brs, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 4H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 3,15 – 2,86 (m, 3H), 2,86 – 2,66 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 11,7 Hz, 6H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,79 – 1,41 (m, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 574,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (0,46*5cm; 3µm); detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA): MeOH=95:5; flujo = 1,0ml/min; tiempo de retención: 3,483 min (pico más lento).

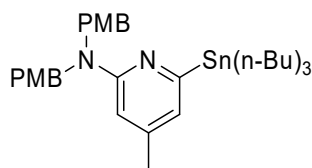
Ejemplos 21a y 21b**Ejemplo 21a****Ejemplo 21b**

1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 21a)

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 21b)

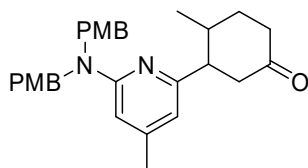


Etapas 1: N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-6-(tributilestanil)piridin-2-amina



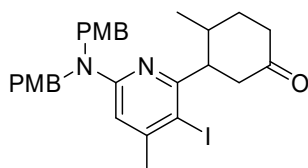
[0627] En nitrógeno, una solución de 6-bromo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-piridin-2-amina (42,00 g, 98,28 mmol), hexabutildiestaño (74,5 ml, 147,43 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio(5,65 g, 9,83 mmol), cloruro de litio (21,33 g, 491,42 mmol) y triciclohexilfosfina (5,51, 19,66 mol) en dioxano (300 l) se agitó durante 4 horas a 110 °C. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para obtener *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (60,0 g, 79,1 mmol, 84,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 639,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0628] En nitrógeno, a una solución de 4-metilciclohex-2-en-1-ona (2,18, 19,77 mol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (0,65 g, 1,32 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (10,00 g, 13,18 mmol) y se agitó a 60 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (3,40 g, 7,41 mmol, 56,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 459,3 [M+H]⁺.

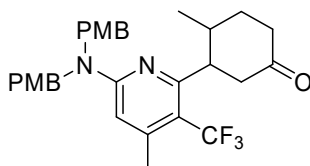
Etapa 3: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexano



[0629] Una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (10,00 g, 21,81 mmol) y *N*-yodosuccinimida (6,38 g, 28,35 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (125 ml) se agitó a r.t. durante 3 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, y las

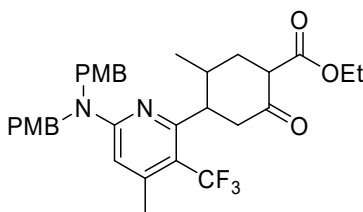
capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexano (11,00 g, 18,82 mmol, 86,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 585,2 $[M+H]^+$.

Etapla 4: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)-metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0630] En nitrógeno, a una solución de metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato (16,43 g, 85,54 mmol) y yoduro cuproso (9,76 g, 51,33 mmol) en DMF (60 ml), se agregó 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (10,00 g, 17,11 mmol) y se agitó a 90 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, a la mezcla de reacción se agregó agua, se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)-metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (8,50 g, 16,14 mmol, 94,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 527,2 $[M+H]^+$.

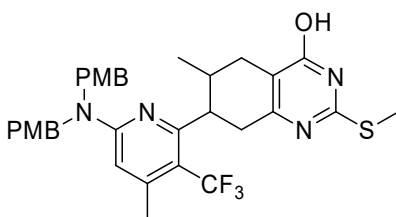
Etapla 5: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0631] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (12,0 g, 22,79 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (45,6 ml, 45,58 mmol, 1M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego se agregó por goteo

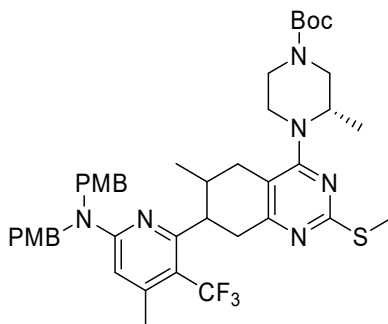
cianoformiato de etilo (5,19 g, 52,41 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (10,70 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 599,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



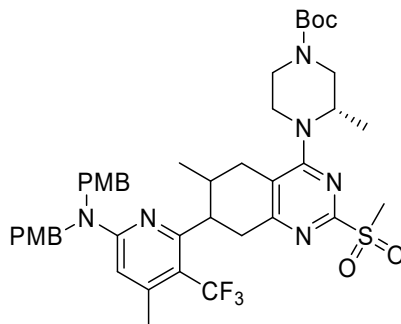
[0632] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (9,00 g, 15,03 mmol), 2-metilisotiurea (27,11 g, 300,68 mmol) y bicarbonato de sodio (31,95 g, 375,85 mmol) en etanol (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (1/1) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (2,30 g, 3,68 mmol, 24,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 625,2 $[M+H]^+$.

Etapa 7: *ter*-butil (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0633] A una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,00 g, 1,60 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,39 ml, 8,00 mmol) en diclorometano (5 ml), se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0,48 ml, 2,88 mmol) y se agitó a r.t. durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml) y se ajustó a pH >7 con DIEA. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,60 g, 8,00 mmol) y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (850,0 mg, 1,05 mmol, 65,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 807,4 [M+H]⁺.

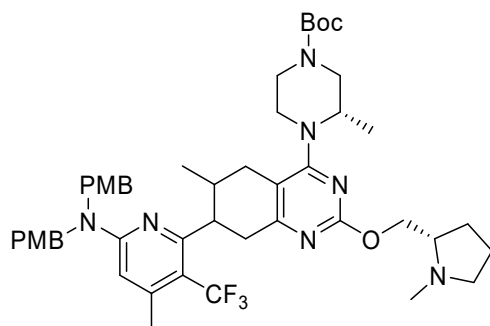
Etapa 8: *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0634] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,20 g, 0,25 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,13

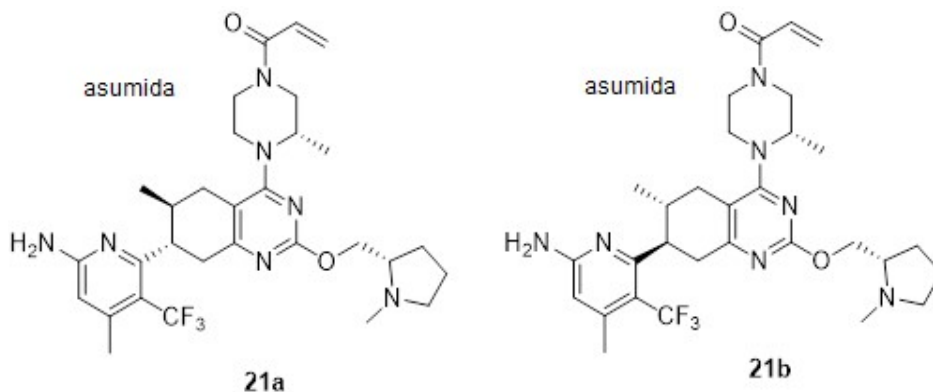
g, 0,74 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a r.t. durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante Na_2SO_3 saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato crudo (300 mg, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 839,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 9: *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0635] Una solución de *N*-metil-*L*-prolinol (141,4 mg, 1,23 mmol) e hidruro de sodio (0,05 g, 1,23 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a r.t. durante 10 min. Luego se agregó *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,30 g, crudo) y se agitó a r.t. durante 5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante cloruro de amonio saturado acuoso. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (100,0 mg, 0,11 mmol, 46,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 874,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 10: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 21a**); 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 21b**)



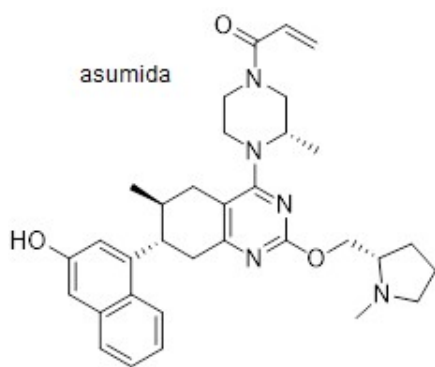
[0636] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[2*S*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,70 g, 0,80 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener 4-metil-6-[6-metil-4-[[2*S*]-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[2*S*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina cruda (900 mg, cruda). Una solución de la 4-metil-6-[6-metil-4-[[2*S*]-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[2*S*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina cruda (0,90 g, cruda) en diclorometano (10 ml) se ajustó a pH > 7 con DIEA. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,14 g, 1,52 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso y se concentró al vacío. Luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna CHIRALPAK IE2*25cm, 5µm S90IE0SCJ-VA001S90IE0SCJ-VA001; Fase móvil: Hex (8mmol/L de NH₃.MeOH); Detector, UV 254 nm. La mezcla de diastereómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3 µm; Fase móvil A:Hex (0,1 % de DEA); EtOH=50:50, Fase móvil B; velocidad de flujo: 1 ml/min para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del

título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

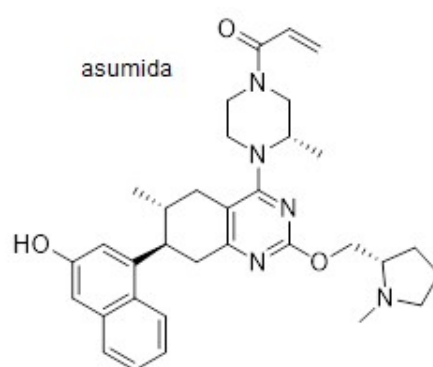
[0637] Ejemplo 21a: 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (84,1 mg, 0,14 mmol, 8,5 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,97 – 6,71 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,27 – 6,10 (m, 2H), 5,72 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,39 – 3,94 (m, 5H), 3,92 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,13 – 2,67 (m, 5H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,38 – 2,22 (m, 6H), 2,21 – 1,78 (m, 3H), 1,72 – 1,51 (m, 3H), 1,02 – 0,88 (m, 3H), 0,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 588,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50mm, 3 μm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH = 50:50; flujo = 1,0ml/min; tiempo de retención: 2,100 min (pico más lento).

[0638] Ejemplo 21b: 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (74,9 mg, 0,13 mmol, 7,6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,95 – 6,70 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,26 – 6,10 (m, 2H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,43 – 3,67 (m, 6H), 3,38 – 3,25 (m, 2H), 3,16 – 2,68 (m, 6H), 2,48 – 2,41 (m, 2H), 2,36 – 2,23 (m, 6H), 2,14 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 2,08 – 1,85 (m, 2H), 1,71 – 1,45 (m, 3H), 1,22 (brs, 3H), 0,70 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 588,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50mm, 3 μm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH = 50:50; flujo = 1,0ml/min; tiempo de retención: 1,780 min (pico más rápido).

Ejemplos 22a y 22b



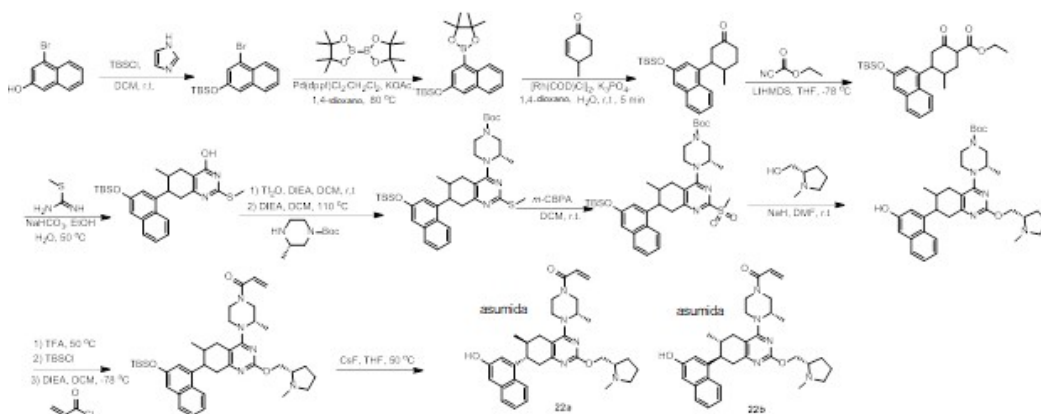
Ejemplo 22a



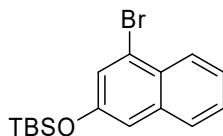
Ejemplo 22b

1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(Ejemplo 22a)

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(Ejemplo 22b)

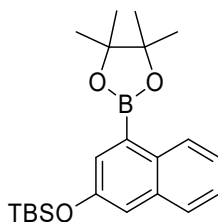


Etapas: Etapa 1: (4-bromo-2-naftil)oxi-ter-butil-dimetil-silano



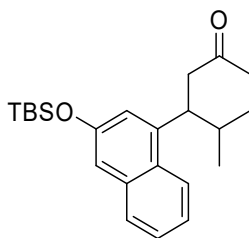
[0639] Una solución de 4-bromonaftalen-2-ol (35,00 g, 156,90 mmol), cloruro de *ter*-butildimetilsililo (35,47 g, 235,35 mmol) e imidazol (32,04 g, 470,7 mmol) en diclorometano (200 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (20/1) para obtener (4-bromo-2-naftil)oxi-*ter*-butil-dimetil-silano (48,00 g, 142,29 mmol, 90,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapas: Etapa 2: *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano



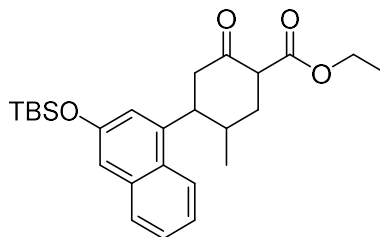
[0640] En nitrógeno, una solución de (4-bromo-2-naftil)oxi-ter-butil-dimetil-silano (48,00 g, 142,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (108,40 g, 426,88 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (11,76 g, 14,23 mmol) y acetato de potasio (41,80 g, 426,88 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó durante 3 horas a 80 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener ter-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano (50,00 g, 130,08 mmol, 91,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 385,2 [M+H]⁺.

Etapas 3: 3-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-4-metil-ciclohexanona



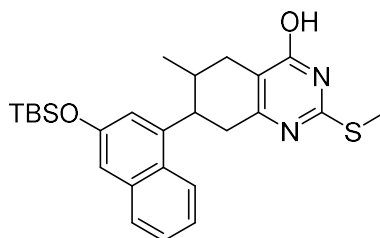
[0641] En nitrógeno, a una solución de 4-metilciclohex-2-en-1-ona (12,90 g, 117,07 mmol), *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano (30,00 g, 78,05 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (3,86 g, 7,80 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (9,72 g, 15,61 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-4-metil-ciclohexanona (16,00 g, 43,41 mmol, 55,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 369,2 [M+H]⁺.

Etapas 4: etil 4-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



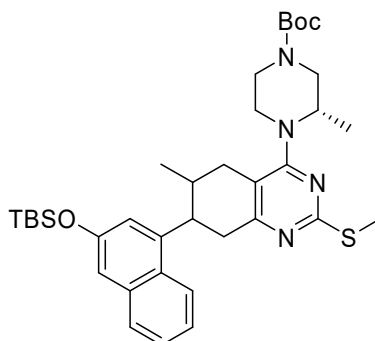
[0642] En nitrógeno, a una solución de 3-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-4-metil-ciclohexanona (17,00 g, 46,12 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (92,2 ml, 92,25 mmol, 1,0 M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (10,51 g, 106,08 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo etil 4-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (20,00 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 441,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



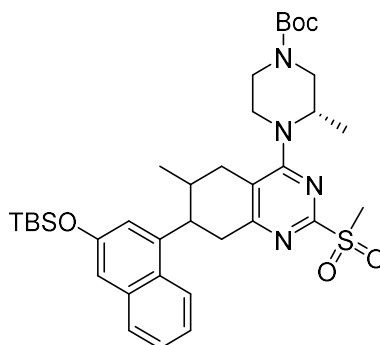
[0643] Una solución de etil 4-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (20,00 g, crudo), 2-metilisotiurea (122,75 g, 1361,6 mmol) y bicarbonato de sodio (144,70 g, 1702 mmol) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (1/1) para obtener 7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (10,30 g, 22,07 mmol) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 467,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil -5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0644] A una solución de 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2,00 g, 4,29 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,73 ml, 21,43 mmol) en DCM (10 ml), se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (1,3 ml, 7,71 mmol) y se agitó a r.t. durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (10 ml) y se ajustó a pH >7 con DIEA. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (2,57 g, 12,86 mmol) y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil -5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,80 g, 2,77 mmol, 64,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 649,4 [M+H]⁺.

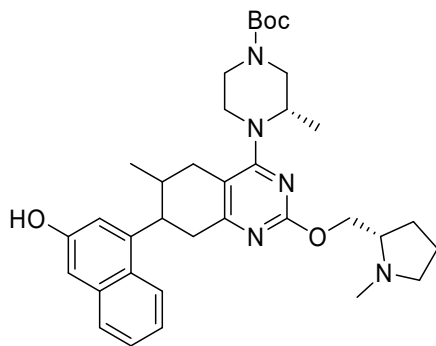
Etapa 7: *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfonil -5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0645] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato

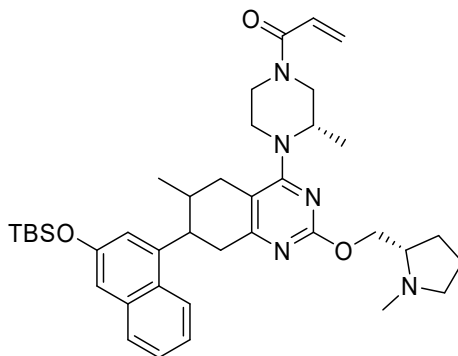
(2,70 g, 4,16 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,15 g, 12,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante Na₂SO₃ saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato crudo (3,50 g, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapla 8: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0646] Una solución de *N*-metil-*L*-prolinol (1,83 g, 15,93 mmol) e hidruro de sodio (0,64 g, 15,93 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó el producto crudo *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (3,5 g, crudo) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante cloruro de amonio saturado acuoso. La solución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,20 g, 1,99 mmol, 62,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 602,3 [M+H]⁺.

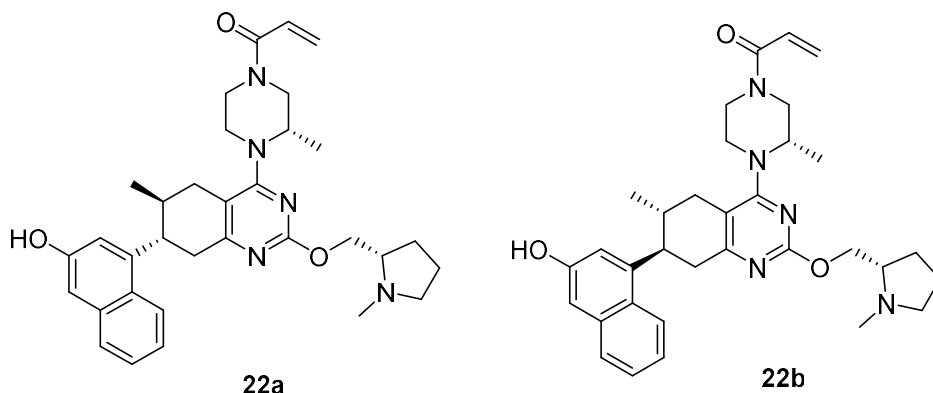
Etapa 9: 1-((S)-4-(7-(3-(ter-butildimetilsililo)naftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



[0647] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[[2*S*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,7 g, 1,16mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a 50 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. Una solución del crudo en diclorometano (5 ml) se ajustó a pH > 7 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego se agregaron imidazol (0,24 g, 3,49 mmol) y cloruro de *ter*-butildimetilsililo (0,88 g, 5,82 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa que se eluyó con metanol/H₂O (100/0) para obtener el *ter*-butil-dimetil-[[4-[6-metil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[2*S*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]silano crudo (790 mg, crudo). Una solución del *ter*-butil-dimetil-[[4-[6-metil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[2*S*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]silano crudo (790 mg, crudo) en diclorometano (5 ml) se ajustó a pH > 7 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,10 g, 1,15 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 min. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (5/1) para obtener 1-((S)-4-(7-(3-(ter-butildimetilsililo)naftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (560,0 mg, 0,84

mmol, 65,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 670,4 $[M+H]^+$.

Etap 10: 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 22a**); 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 22b**)

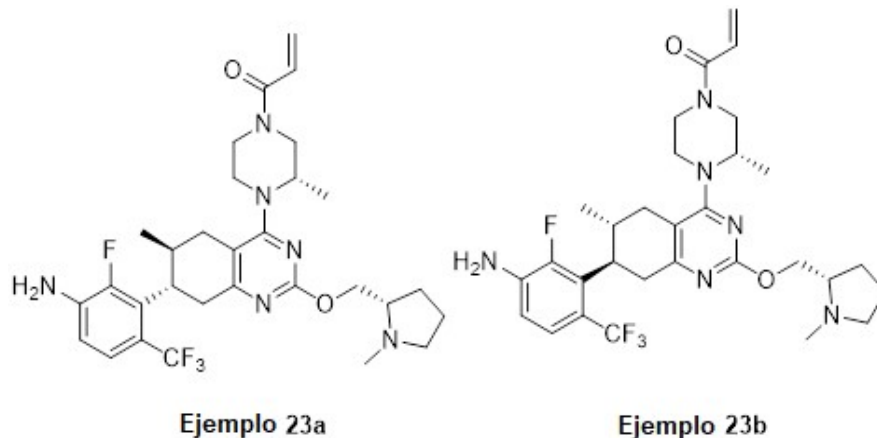


[0648] Una solución de 1-((S)-4-(7-(3-(ter-butildimetilsililo)naftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0,50 g, 0,75 mmol) y CsF (0,34 g, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. Luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm, 5μm; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; gradiente:30 de B a 60 de B en 7 min; 254 nm; RT1:6,45; RT2:; volumen de inyección: ml; cantidad de corridas:; la mezcla de diastereómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK ID-03, 2,0cm I.D*25cm L(5μm); Fase móvil A:MTBE(10mM de NH_3 -MEOH)--HPLC, Fase móvil B: EtOH--HPLC; velocidad de flujo:38 ml/min; gradiente:10 de B a 10 de B en 28 min; 220/254 nm; RT1:9,157; RT2:20,703; volumen de inyección:3 ml; cantidad de corridas:3 para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0649] **Ejemplo 22a:** 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-

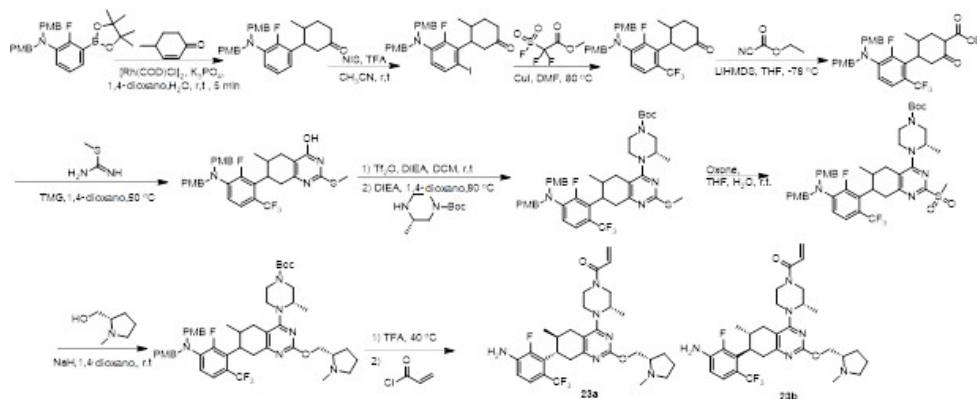
il)prop-2-en-1-ona (89,9 mg, 0,16 mmol, 21,7 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,93 – 6,78 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,40 – 4,02 (m, 5H), 3,98 – 3,61 (m, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,11 – 2,90 (m, 3H), 2,89 – 2,74 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 – 2,00 (m, 2H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,51 (m, 3H), 1,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 556,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK ID-3 (0,46*5cm; 3 μm); detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA): EtOH=90:10; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,793 min (pico más lento).

[0650] Ejemplo 22b: 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (83,0 mg, 0,15 mmol, 20 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,64 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 – 6,98 (m, 2H), 6,97 – 6,72 (m, 1H), 6,22 – 6,11 (m, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,45 – 3,99 (m, 5H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 1H), 3,52 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 2,92 (m, 4H), 2,88 – 2,70 (m, 1H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 – 2,01 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,77 – 1,51 (m, 3H), 1,41 (s, 1H), 1,30 – 1,14 (m, 3H), 1,13 – 1,08 (m, 1H), 0,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 556,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK ID-3 (0,46*5cm; 3 μm); detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA): EtOH=90:10; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,387 min (pico más rápido).

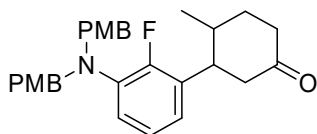
Ejemplos 23a y 23b

1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 23a)

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 23b)



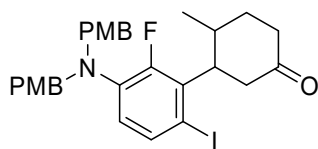
Etapa 1: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-metil-ciclohexanona



[0651] En nitrógeno, a una solución de 2-fluoro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (13,00 g, 27,23 mmol), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (4,50 g, 40,85 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,35 g, 2,72 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml), se agregó fosfato de potasio saturado acuoso (10 ml) y se agitó durante 5 minutos a 50 °C. Una vez que se

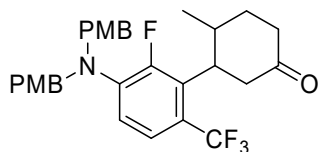
completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-metil-ciclohexanona (5,20 g, 11,27 mmol, 41,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 462,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-fenil]-4-metil-ciclohexanona



[0652] A una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-metil-ciclohexanona (9,00 g, 19,5 mmol) y *N*-yodosuccinimida (5,70 g, 25,35 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregó ácido trifluoroacético (0,15 ml, 1,95 mmol) y se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-fenil]-4-metil-ciclohexanona (6,20 g, 5,80 mmol, 29,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 588,1 $[M+H]^+$.

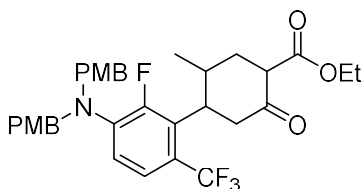
Etapa 3: 3-[3-[bis[(4-metoxi-fenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona



[0653] En nitrógeno, a una solución de metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato (5,63 g, 29,32 mmol) y yoduro cuproso (3,35 g, 17,59 mmol) en DMF (10 ml), se agregó 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-fenil]-4-metil-ciclohexanona (6,50 g, 5,86 mmol) a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, a la mezcla de reacción se agregó agua, se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron en sulfato

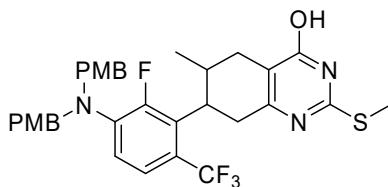
de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxi-fenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona (3,00 g, 5,67 mmol, 96,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 530,2 $[M+H]^+$.

Etapla 4: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]-amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0654] En nitrógeno, a una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona (3,30 g, 6,23 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (12,46 ml, 12,46 mmol, 1M en THF) y se agitó durante 1 hora a -78°C . Luego se agregó por goteo cianoformiato de etilo (1,42 g, 14,33 mmol) y se agitó a -78°C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]-amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (3,9 g, crudo) como un sólido amarillo.

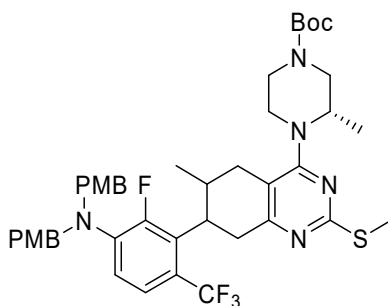
Etapla 5: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0655] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro -6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (3,9 g, crudo), 2-metilisotiurea (7,67 g, 85,2 mmol) y tetrametilguanidina (13,35 ml, 106,38 mmol) en 1,4-dioxano se agitó a 50°C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se

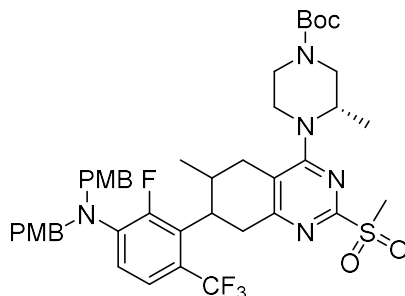
purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (1/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (0,90 g, 1,43 mmol, 33,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 628,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: *ter*-butil(3S)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]-amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



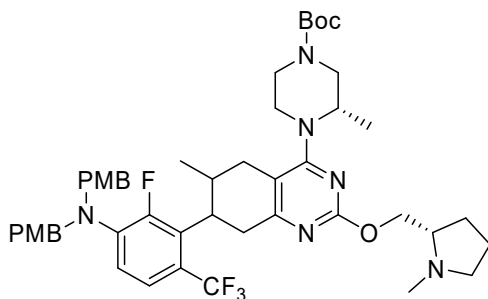
[0656] Una solución de 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil) -fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (0,90 g, 1,43 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (0,43 ml, 2,58 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,25 ml, 7,17 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a r.t. durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con 1,4-dioxano y se ajustó a pH >7 con DIEA. Luego se agregó *ter*-butil (3S)-3-metil-1-piperazincarboxilato (0,86 g, 4,3 mmol) y se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil(3S)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]-amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,86 g, 1,06 mmol, 74,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 810,4 $[M+H]^+$.

Etapa 7: *ter*-butil (3S)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0657] Una solución de *ter*-butil(3S)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluoro-metil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,80 g, 0,99 mmol) y Oxone (0,5 g, 2,96 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante Na₂SO₃ saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el *ter*-butil (3S)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato crudo (0,90 g, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación.

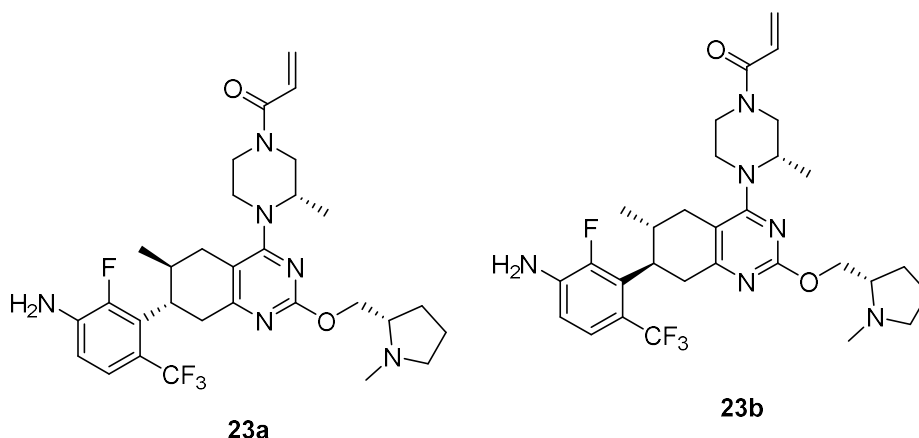
Etapa 8: *ter*-butil (3S)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)-fenil]-6-metil-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0658] Una solución de *N*-metil-*L*-prolinol (540,5 mg, 4,70 mmol) e hidruro de sodio (0,19 g, 4,7 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en 1,4-dioxano (4,5 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó el producto crudo *ter*-butil (3S)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,90 g, crudo) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)-fenil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,46 g, 0,52 mmol, 55,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 877,5 $[M+H]^+$.

Etapa 9: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 23a**); 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 23b**)

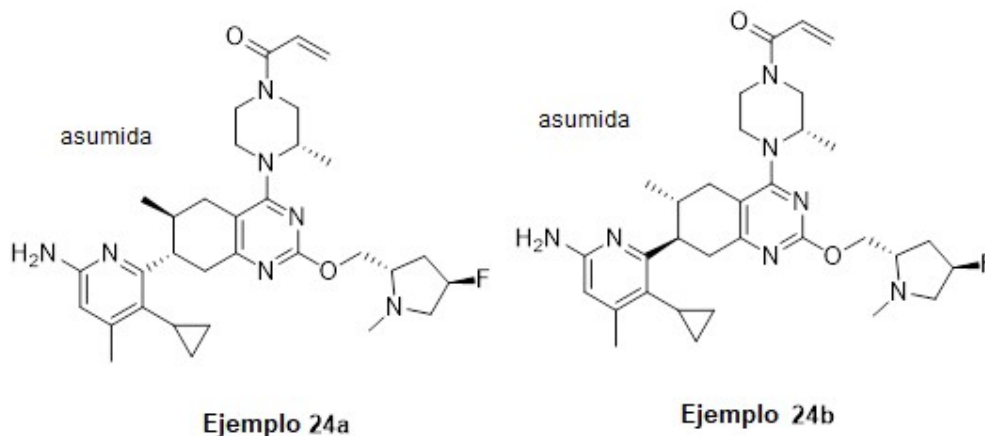


[0659] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,40 g, 1,60 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (1,37 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener 2-fluoro-3-[6-metil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-4-(trifluorometil)anilina (1,5g, cruda) como un sólido amarillo. Una solución de la 2-fluoro-3-[6-metil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-4-(trifluorometil)anilina cruda (1,50 g, cruda) en diclorometano (20 ml) se ajustó a pH > 7 con DIEA. Luego se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (0,21 g, 2,35 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. Luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las

siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5µm; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 30 de B a 48 de B en 7 min; 254 nm; RT1:9,40; RT2:; volumen de inyección: ml; cantidad de corridas:; la mezcla de enantiómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5µm; Fase móvil A:Hex (8mmol/L de NH₃.MeOH)--HPLC, Fase móvil B: EtOH--HPLC; velocidad de flujo:17 ml/min; gradiente:50 de B a 50 de B en 16,5 min; 220/254 nm; RT1:10,132; RT2:12,679; volumen de inyección:0,6 ml; cantidad de corridas:11 para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

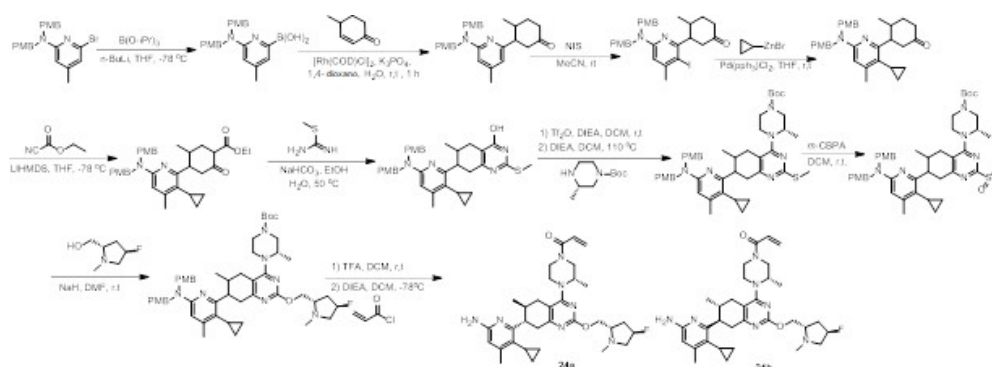
[0660] Ejemplo 23a: 1-((S)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (40,3 mg, 0,068 mmol, 2,6 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,72 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,38 – 3,98 (m, 5H), 3,94 – 3,55 (m, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 3,10 – 2,80 (m, 5H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,45 – 2,07 (m, 6H), 1,98 – 1,82 (m, 1H), 1,72 – 1,49 (m, 3H), 0,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 591,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50mm, 3µm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,031 min (pico más lento).

[0661] Ejemplo 23b: 1-((S)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (56,6 mg, 0,096 mmol, 3,7 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,70 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,73 (dd, *J* = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,44 – 3,79 (m, 6H), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 2,78 (m, 6H), 2,60 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,05(m, 6H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,72 – 1,48 (m, 3H), 1,25 (brs, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 591,2 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50mm, 3µm); detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,564 min (pico más rápido).

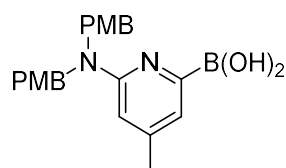
Ejemplos 24a y 24b

1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 24a)

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 24b)



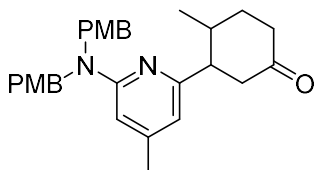
Etap 1: Ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico



[0662] En nitrógeno, una solución de borato de triisopropilo (44,01 g, 234,01 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó por goteo 6-bromo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)-metil]-4-metil-piridin-2-amina (20,00 g, 46,8 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se agregó *n*-butillitio (2,5 M en hexano) (28 ml, 70,2 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se

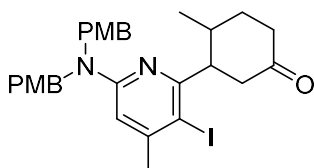
completó, el solvente se concentró al vacío para obtener el ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico crudo (60,0 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 393,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-4-metilciclohexan-1-ona



[0663] En nitrógeno, al ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico crudo (60,0 g, crudo), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (5,16 g, 46,8 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (2,31 g, 4,68 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml), se agregó solución saturada de fosfato de potasio (40 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-4-metilciclohexan-1-ona (11,00 g, 23,9 mmol, 51,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 459,3 $[M+H]^+$.

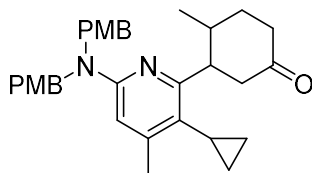
Etapa 3: 3-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-4-metilciclohexan-1-ona



[0664] Una solución de 3-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-4-metilciclohexan-1-ona (25,0 g, 54,50 mmol) y *N*-yodosuccinimida (14,19 g, 63,0 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Luego se agregó ácido trifluoroacético (0,60 g, 5,20 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. La solución se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-

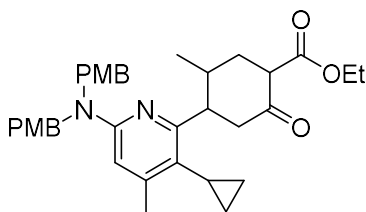
3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-4-metilciclohexan-1-ona (30,00 g, 51,3 mmol, 94,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 585,2 $[M+H]^+$.

Etapla 4: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0665] En nitrógeno, una solución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,64 g, 3,70 mmol) y bromo(ciclopropil)zinc (0,5 M en THF) (60 ml, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (8,00 g, 16,0 mmol, 85,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 499,3 $[M+H]^+$

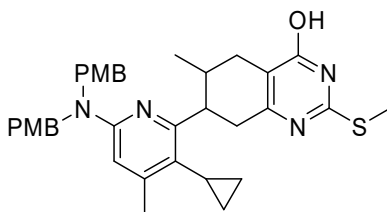
Etapla 5: etil 4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato



[0666] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (8,40 g, 16,85 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (25,27 ml, 25,27 mmol, 1,0 M en THF) a -78 °C y se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (2,00 g, 20,21 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el etil 4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-oxociclohexan-1-

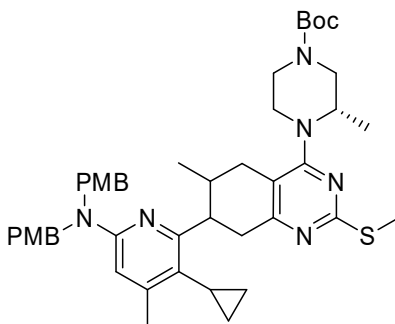
carboxilato crudo (12,00 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 571,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0667] Luego una solución del etil 4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-oxociclohexan-1-carboxilato crudo (12,00 g, crudo), bicarbonato de sodio (35,37 g, 421,13 mmol) y 2-metilisotiurea (15,19 g, 168,45 mmol) en etanol (25 ml) y agua (5 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (6/1) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,90 g, 2,93 mmol, 17,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 597,3 $[M+H]^+$.

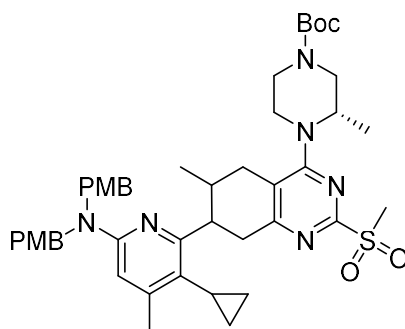
Etapa 7: *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]-amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0668] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,9 g, 3,18 mmol), anhídrido de trifluoro-metansulfónico (0,96 ml, 5,73 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,77 ml, 15,92 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a r.t. durante 1 hora. Una vez que se

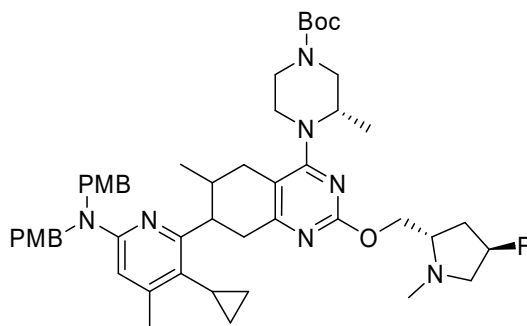
completó, el solvente se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se ajustó a pH >7 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,91 g, 9,55 mmol) y se agitó a 110 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]-amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,90 g, 2,44 mmol, 76,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 779,4 [M+H]⁺.

Etapas 8: *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0669] Una solución de *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,90 g, 2,44 mmol) y m-CBPA (1,24 g, 7,32 mmol) en DCM (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante Na₂SO₃ saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el *ter*-butil(3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato crudo (2,00 g, crudo) que se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación.

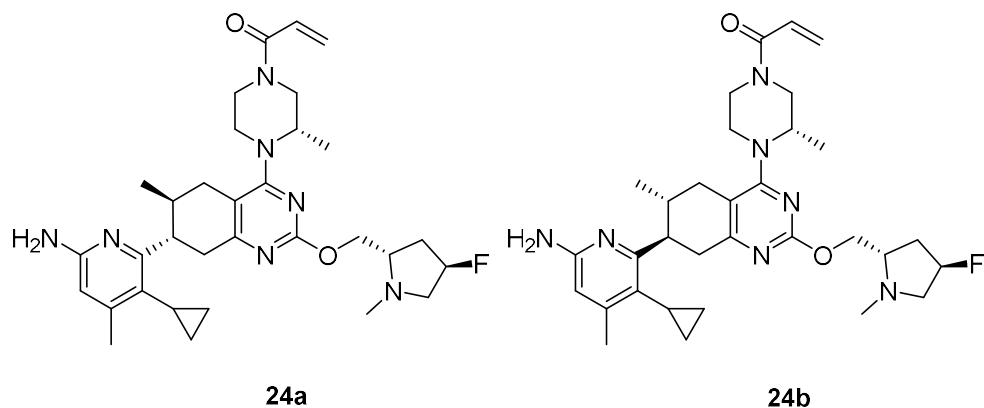
Etapas 9: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0670] Una solución de [(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (1,49 g, 11,1 mmol) e hidruro de sodio (0,44 g, 11,1 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó el producto crudo de la última etapa *ter*-butil (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonyl-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,00 g, crudo) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (5/1) para obtener *ter*-butil (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,10 g, 1,27 mmol, 57,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 864,5 $[M+H]^+$.

Etapa 10: 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 24a**)

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 24b**)

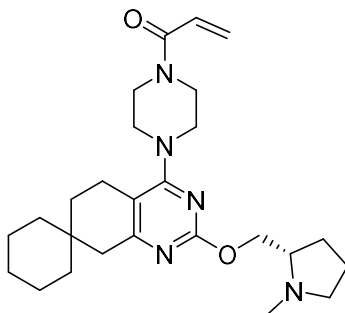


[0671] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-ciclopropil-4-metil-2-piridil]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,10 g, 1,27 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. Una solución de la 5-ciclopropil-6-((6*R*,7*R*)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpiridin-2-amina cruda en diclorometano (10 ml) se ajustó a pH > 9 con DIEA. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,08 g, 0,86 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (45/55) para obtener el producto. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150mm, 5µm; Fase móvil A:agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; gradiente: 34 de B a 64 de B en 7 min; 254 nm; la mezcla de diastereómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 3*25cm, 5µm; Fase móvil A:Hex:DCM=3:1(10mM de NH₃-MeOH)--HPLC, Fase móvil B: EtOH--HPLC; velocidad de flujo:30 ml/min; gradiente:50 de B a 50 de B en 30 min; 220/254 nm; RT1:16,281; RT2:25,907; volumen de inyección:3 ml para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

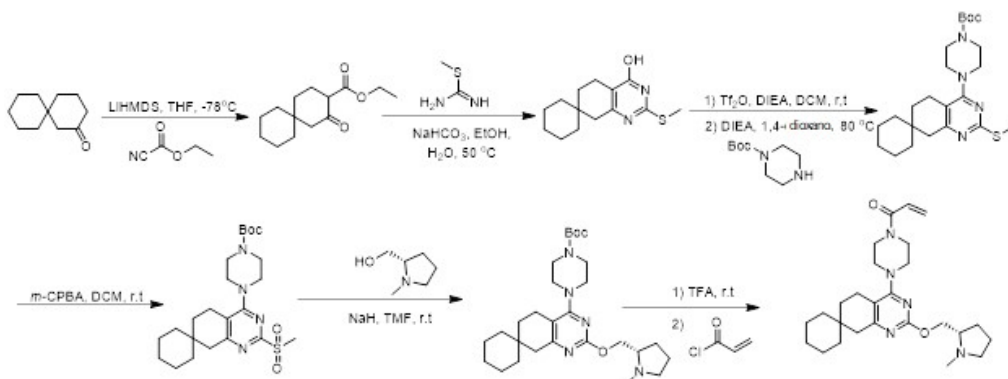
[0672] Ejemplo 24a: 1-((S)-4-(((6S,7S)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (16,4 mg, 0,028 mmol, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,91 – 6,76 (m, 1H), 6,21 – 5,95 (m, 2H), 5,70 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,15 (d, J = 56,4 Hz, 1H), 4,46 – 3,83 (m, 5H), 3,65 – 3,34 (m, 4H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,15 – 2,65 (m, 4H), 2,59 (s, 1H), 2,44 – 2,37 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,97 – 1,75 (m, 2H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,08 – 0,89 (m, 5H), 0,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,50 – 0,30 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 578,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50mm, 3 μm); detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH; flujo = 1,5ml/min; tiempo de retención: 2,342 min (pico más lento).

[0673] Ejemplo 24b: 1-((S)-4-(((6R,7R)-7-(6-amino-3-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (22,7 mg, 0,039 mmol, 4,1 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,91 – 6,75 (m, 1H), 6,30 – 5,95 (m, 2H), 5,72 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,15 (d, J = 56,4 Hz, 1H), 4,47 – 3,78 (m, 6H), 3,62 – 3,36 (m, 3H), 3,21 – 2,65 (m, 5H), 2,49 – 2,41 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,99 – 1,74 (m, 2H), 1,60 – 1,48 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 0,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,44 – 0,29 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 578,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (4,6*50mm, 3 μm); detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH; flujo = 1,5ml/min; tiempo de retención: 1,470 min (pico más rápido).

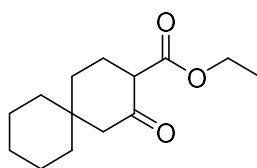
Ejemplo 25a



(S)-1-(4-(2'-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

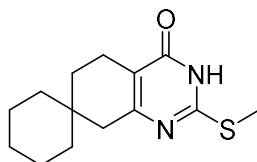


Etapa 1: etil 2-oxoespiro [5.5] undecan-3-carboxilato



[0674] En nitrógeno, a una solución de espiro [5.5] undecan-4-ona (3,0 g, 18,04 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (27,0 ml, 1 mol/L en hexano) y se agitó durante 0,5 horas a -78°C . Luego se agregó cianoformiato de etilo (3,6 g, 36,09 mmol) y se agitó a -78°C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para obtener etil 4-oxoespiro [5.5] undecan-3-carboxilato (2,0 g, 8,39 mmol, 46,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 239,3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

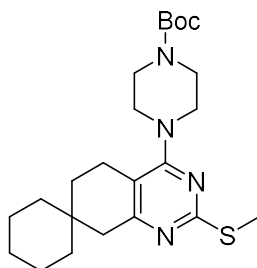
Etapa 2: 2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'(6'H)-ona



[0675] Una solución de etil 4-oxoespiro [5.5] undecan-3-carboxilato (2,20 g, 9,23 mmol) y 2-metilisotiourea (8,32 g, 92,31 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 50°C durante 0,5 horas. Luego se agregó bicarbonato de sodio (15,51 g, 184,63 mmol) y se agitó a 50°C durante 10 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante

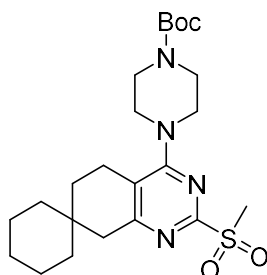
cromatografía flash en columna de gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener 2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'(6'H)-ona (600 mg, 2,27 mmol, 24,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 265,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-(2'-(metiltio)-5', 8'-dihidro-6'H-espiro [ciclohexan-1, 7'-quinazolin]-4'-il) piperazin-1-carboxilato



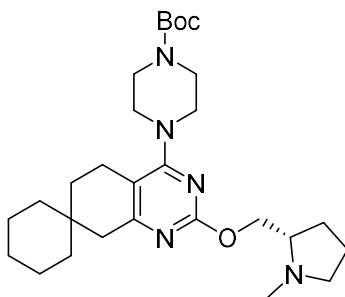
[0676] Una solución de 2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'(6'H)-ona (600,0 mg, 2,27 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (585,5 mg, 4,54 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (960,4 mg, 3,4 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío y se diluyó con 1,4-dioxano (6 ml). Luego se agregó la solución de *ter*-butil 1-piperazincarboxilato (845,34 mg, 4,54 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (585,5 mg, 4,54 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para obtener *ter*-butil 4-(2'-(metiltio)-5', 8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 1,16 mmol, 50,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 433,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil 4-(2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidro-6'H-espiro [ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il) piperazin-1-carboxilato



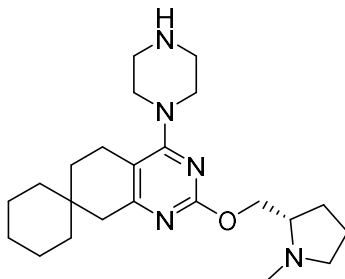
[0677] Una solución de *ter*-butil 4-(2'-(metiltio)-5',8'-dihidro-6'H-espiro [ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il) piperazin-1-carboxilato (300,0 mg, 0,69 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (239,3 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener *ter*-butil 4-(2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il)piperazin-1-carboxilato (260 mg, 0,56 mmol, 80,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 465,2 $[M+H]^+$.

Etapas 5: *ter*-butil 4-[2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]espiro[6,8-dihidro-5H-quinazolin-7,1'-ciclohexan]-4-il]piperazin-1-carboxilato



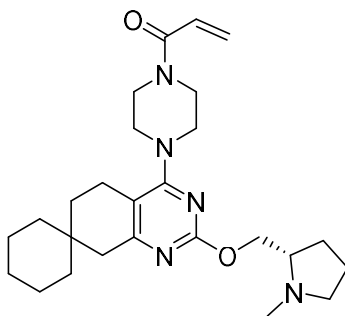
[0678] En nitrógeno, a una solución de *n*-metil-1-prolinol (99,15 mg, 0,86 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), se agregó hidruro de sodio (30,99 mg, 1,29 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). La solución resultante se agitó 0,5 horas a 25 °C. Luego se agregó *ter*-butil 4-(2'-(metilsulfonil)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il)piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,43 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener *ter*-butil 4-[2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]espiro[6,8-dihidro-5H-quinazolin-7,1'-ciclohexan]-4-il]piperazin-1-carboxilato (150 mg, 0,30 mmol, 69,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 500,7 $[M+H]^+$.

Etapas 6a: (S)-2'-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4'-(piperazin-1-il)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolina]



[0679] Una solución de *ter*-butil 4-[2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]espiro[6,8-dihidro-5H-quinazolin-7,1'-ciclohexano]-4-il]piperazin-1-carboxilato (150,0 mg, 0,30 mmol) y ácido trifluoroacético (1,00 ml) en diclorometano (2,00 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/5) para obtener 2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-espiro[6,8-dihidro-5H-quinazolin-7,1'-ciclohexano] (100 mg, 0,25 mmol, 83,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 400,6 [*M*+*H*]⁺.

Etapas 6b: (*S*)-1-(4-(2'-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexano-1,7'-quinazolin]-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

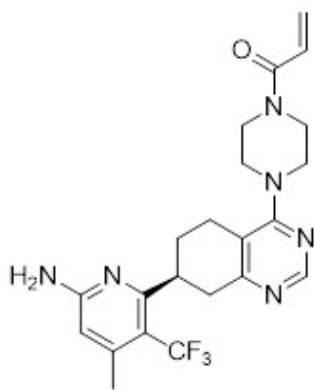


[0680] Una solución de 2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-espiro[6,8-dihidro-5H-quinazolin-7,1'-ciclohexano] (200,0 mg, 0,50 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,50 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de aciloílo (46,0 mg, 0,51 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 29 de B a 70 de B en 7 min; 220 nm; RT1:6,5; RT2; volumen de inyección:

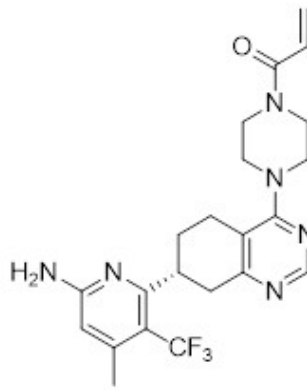
ml; cantidad de corridas, para obtener (S)-1-(4-(2'-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexan-1,7'-quinazolin]-4'-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (20,3 mg, 0,04 mmol, 8,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 454,6 [M+H]⁺

[0681] Ejemplo 25a: ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄, *ppm*) 6,84 – 6,78 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,40 – 4,39 (m, 2H), 3,80 – 3,78 (m, 4H), 3,54 – 3,79 (m, 4H), 3,26 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,63 – 2,54 (m, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 6H), 1,44 – 1,40 (m, 4 H).

Ejemplo 26



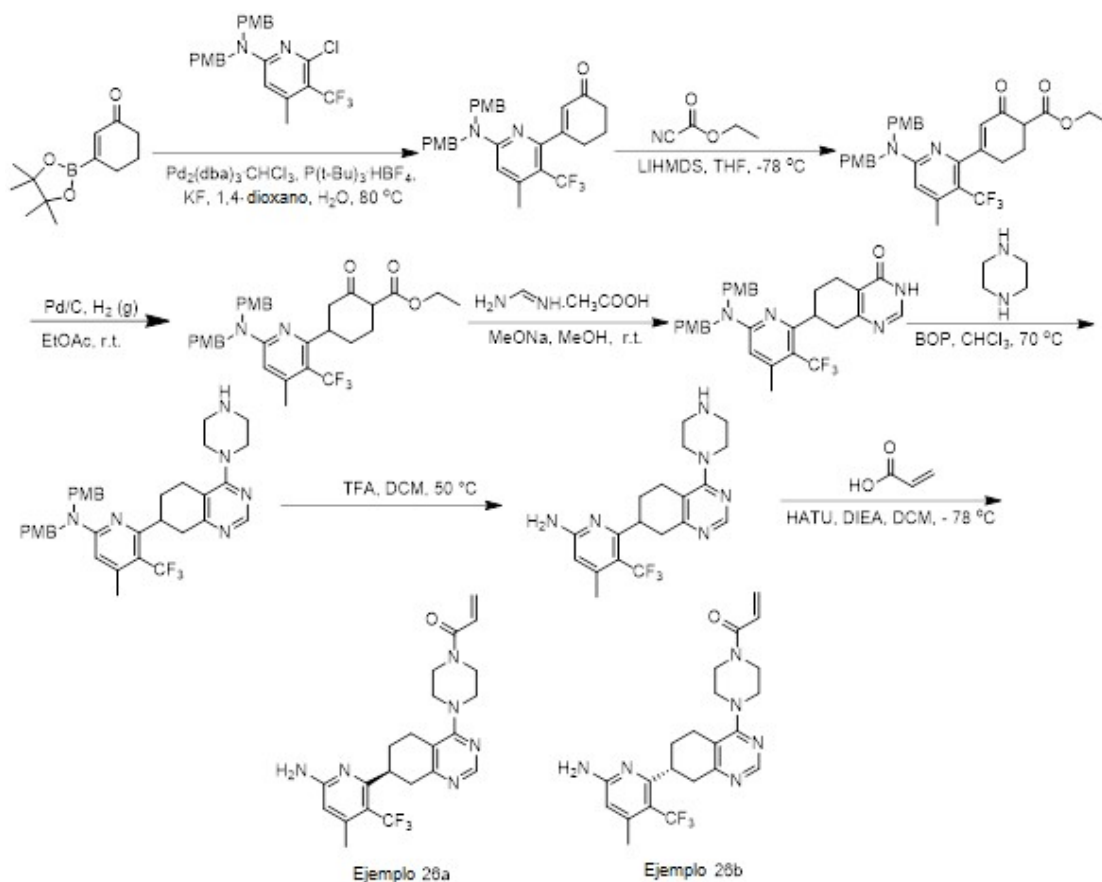
Ejemplo 26a



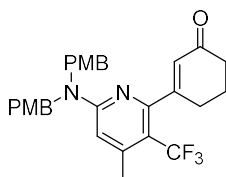
Ejemplo 26b

(S)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 26a)

(R)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 26b)



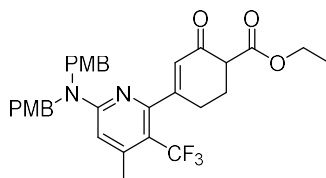
Etap 1: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]ciclohex-2-en-1-ona



[0682] En nitrógeno, una solución de 6-cloro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (20,24 g, 44,89 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona (4,99 g, 22,45 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio-aducto de cloroformo (3,48 g, 3,37 mmol), tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfina (1,3 g, 4,49 mmol) y fluoruro de potasio (2,6 g, 44,89 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (10 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 3-[6-[bis[(4-

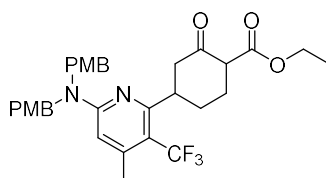
metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]ciclohex-2-en-1-ona (5,96 g, 11,32 mmol, 50,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 511,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato



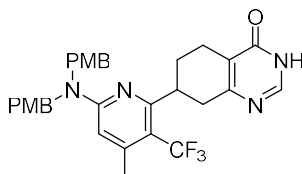
[0683] En nitrógeno, una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]ciclohex-2-en-1-ona (2,59 g, 5,06 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó LiHMDS (10,13 ml, 10,13 mmol) a -78 °C durante 1 hora. Y luego se agregó cianoformiato de etilo (0,75 g, 7,59 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con etanol y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (2,21 g, 3,63 mmol, 71,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 583,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



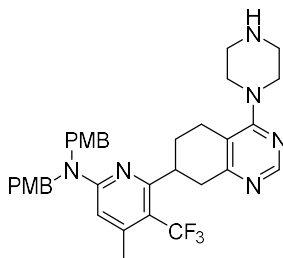
[0684] En hidrógeno, una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (2,95 g, 5,06 mmol) y Pd/C (0,30 g, 2,84 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (2,7 g, 4,61 mmol, 91,1 % de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS (ESI, m/z): 585,2 $[M+H]^+$.

Etapas 4: 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



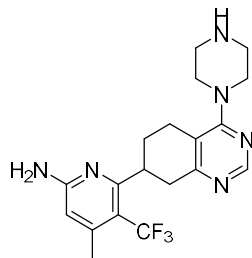
[0685] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (2,95 g, 5,04 mmol), acetato de formamidina (3,15 g, 30,26 mmol) y metanolato de sodio (2,72 g, 50,43 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (93/7) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (1,51 g, 2,68 mmol, 53,1 % de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS (ESI, m/z): 565,2 $[M+H]^+$.

Etapas 5: *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



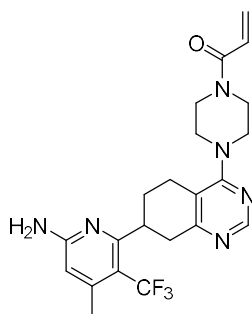
[0686] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,99 g, 1,74 mmol), piperazina (3,01 g, 34,89 mmol) y BOP (1,54 g, 3,49 mmol) en cloroformo (30 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa que se eluyó con agua/acetonitrilo (65/35) para obtener *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,46 g, 0,72 mmol, 41,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 633,3 $[M+H]^+$.

Etapas 6: 4-metil-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0687] Una solución de *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (651 mg, 1,03 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml, 134,65 mmol) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se ajustó a pH 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa que se eluyó con agua/acetonitrilo (62/38) para obtener 4-metil-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (191 mg, 0,49 mmol, 47,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 393 $[M+H]^+$.

Etapa 7: 1-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

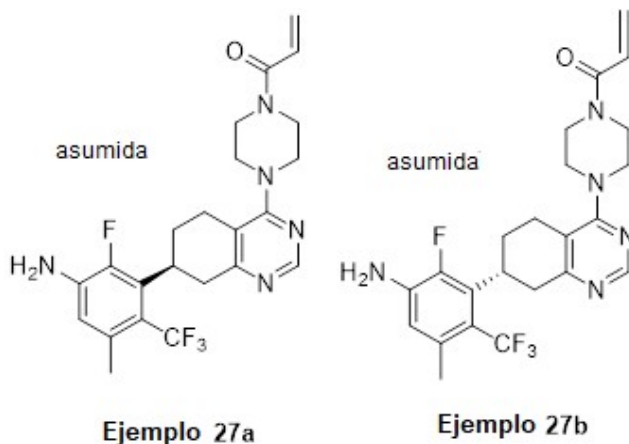


[0688] Una solución de ácido acrílico (0,19 g, 2,57 mmol), HATU (0,98 g, 2,57 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 g, 1,03 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego la solución se agregó a la solución de 4-metil-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,19 g, 0,49 mmol) en diclorometano (5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (93/7) para obtener 120 mg de

crudo. Luego el crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones para obtener 1-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (68,8 mg, 0,15 mmol, 30,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. Condiciones de HPLC preparativa: Columna: columna XBridge Prep OBD C18 30×150mm, 5µm; Fase móvil A: Agua (10mmol/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 ml/min; gradiente: 28 % de B a 52 % de B en 7 min; 254220 nm; Rt: 5,85 min.

[0689] **Ejemplo 26:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) 8,47 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 3H), 3,32 – 3,16 (m, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 447,2 [M+H]⁺.

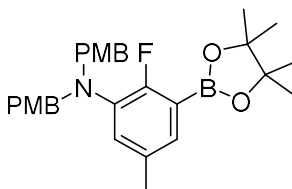
Ejemplos 27a y 27b



1-[4-[(7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 27a); y
1-[4-[(7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 27b)

BrC1=CC=C(C(=C1)N(C)C)C(F)=C1C=C(C=C1)C(F)(F)F

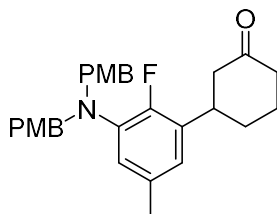
Etapa 2: 2-fluoro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



[0691] En nitrógeno, una solución de bis(pinacolato)diboro (15,4 g, 60,7 mmol), 3-bromo-2-fluoro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (9,0 g, 20,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,48 g, 2,0 mmol) y acetato de potasio (3,9 g, 40,5 mmol) en tolueno (90 ml) se agitó durante 2 horas a 90 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con

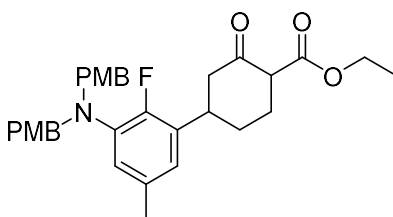
diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 2-fluoro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (9 g, 14,6 mmol, 72,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 492,3 $[M+H]^+$.

Etapas 3: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]ciclohexanona



[0692] En nitrógeno, una solución de 2-ciclohexen-1-ona (8,8 g, 91,58 mmol), 2-fluoro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (9,0 g, 18,3 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (902,9 mg, 1,8 mmol), BINAP (2,28 g, 3,6 mmol) y fosfato de potasio (11,64 g, 54,9 mmol) en 1,4-dioxano (180 ml) y agua (36 ml) se agitó a 30 °C durante 5 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]ciclohexanona (5,5 g, 11,9 mmol, 65,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 462,3 $[M+H]^+$.

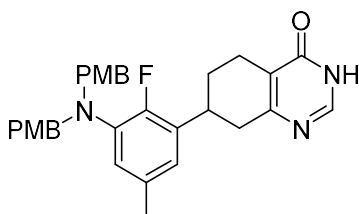
Etapas 4: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0693] En nitrógeno, se agregó una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]ciclohexanona (4,5 g, 9,7 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml) y bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (29,0 ml, 29,2 mmol) a -78 °C. La solución

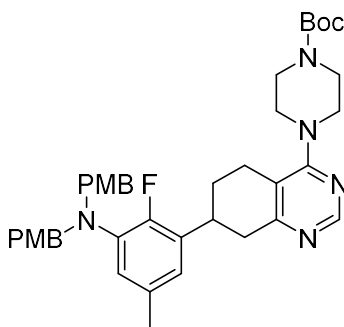
resultante se agitó durante 20 minutos a -78°C . Luego se agregó cianoformiato de etilo (2,8 g, 28,6 mmol) y se agitó a -78°C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

Etapa 5: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-quinazolin-4-ona



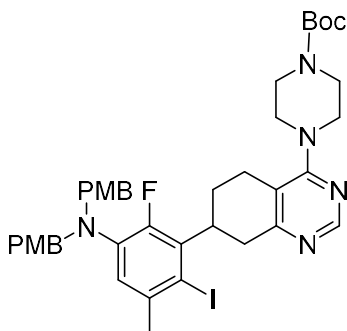
[0694] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (10,0 g, 18,7 mmol), acetato de formamidina (11,6 g, 112,44 mmol) y metanolato de sodio (10,8 g, 187,4 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a 50°C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se ajustó a pH 8 con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-quinazolin-4-ona (5 g, 9,7 mmol, 51,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 514,2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Etapa 6: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



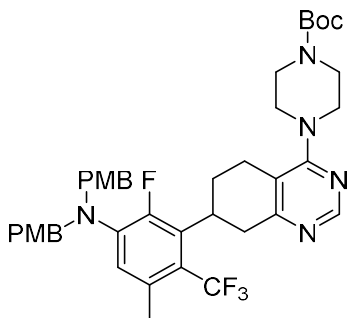
[0695] Una solución de 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (5,0 g, 9,7 mmol), piperazina (8,3 g, 97,3 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (8g, 18,8 mmol) y DBU (4,4 g, 29,2 mmol) en cloroformo (150 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego se agregó di-ter-butildicarbonato (53,1 g, 243,3 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Una vez que se completó, el solvente se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (4/6) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (4 g, 5,8 mmol, 60,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 682,4 $[M+H]^+$

Etap 7: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



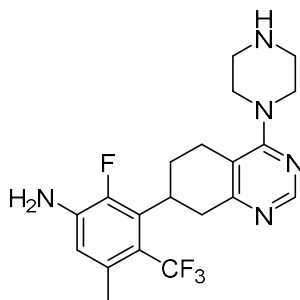
[0696] Una solución de *N*-yodosuccinimida (0,49 g, 2,2 mmol) y *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua (9/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,6 mmol, 42,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 808,3 $[M+H]^+$

Etap 8: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0697] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,62 mmol), (1,10-fenantrolina)(trifluorometil)cobre(I) (1,93 g, 6,2 mmol), yoduro cuproso (2,34 g, 12,3 mmol) y en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 80 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, el filtrado se recolectó mediante filtración y se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (7/3) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (280 mg, 0,26 mmol, 42,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 750,3 $[M+H]^+$

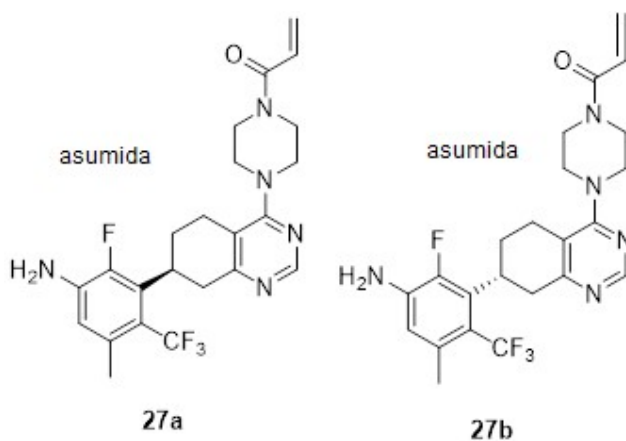
Etapas 9a: 2-fluoro-5-metil-3-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0698] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (260,0 mg, 0,35 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,73 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío para obtener un producto crudo (150 mg, 90 % de pureza) que se

usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 410,2 $[M+H]^+$

Etapa 9b: 1-[4-[(7*S*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 27a**) y 1-[4-[(7*R*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 27b**)



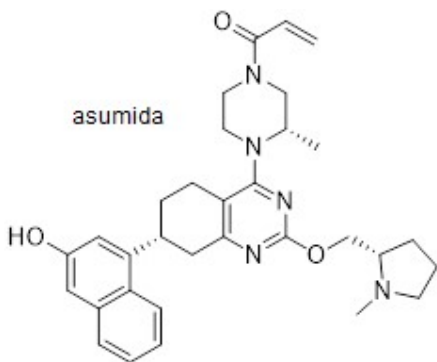
[0699] Una solución de 2-fluoro-5-metil-3-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-(trifluorometil)anilina (150,0 mg, 90 % de pureza) y *N,N*-diisopropiletilamina (141,7 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a -78 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (33,1 mg, 0,3 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 70 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 26 mg de sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna: (CHIRALPAK IA, 2*25cm, 5μm; Fase móvil A: MTBE (10mM de NH₃-MEOH)--HPLC--Fase móvil B: EtOH--HPLC; velocidad de flujo: 15 ml/min; gradiente: 10 de B a 10 de B en 15 min; 254/220 nm) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de compuestos del título se asignó de manera arbitraria.

[0700] **Ejemplo 27a:** 1-[4-[(7*S*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (9 mg, 0,019 mmol, 5,3 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,48 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 16,7, 2,4

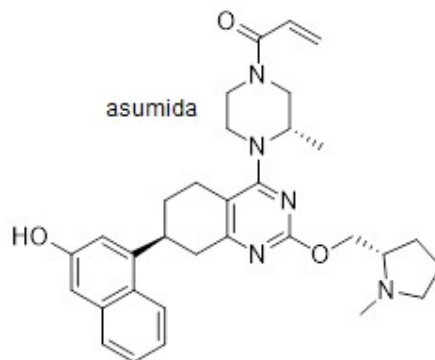
Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,72 (dd, $J = 10,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,53 – 3,43 (m, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 3,1 – 2,98 (m, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,64 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 464,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA): EtOH=90:10; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 1,296 min; (pico más rápido).

[0701] Ejemplo 27b: 1-[4-[(7*R*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (6,8 mg, 0,014 mmol, 4 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,49 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 16,7, 10,5$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,72 (dd, $J = 9,6, 2,4$ Hz, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 4H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,10 – 1,90 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 464,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA): EtOH=90:10; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 1,825 min; (pico más lento).

Ejemplos 28a y 28b

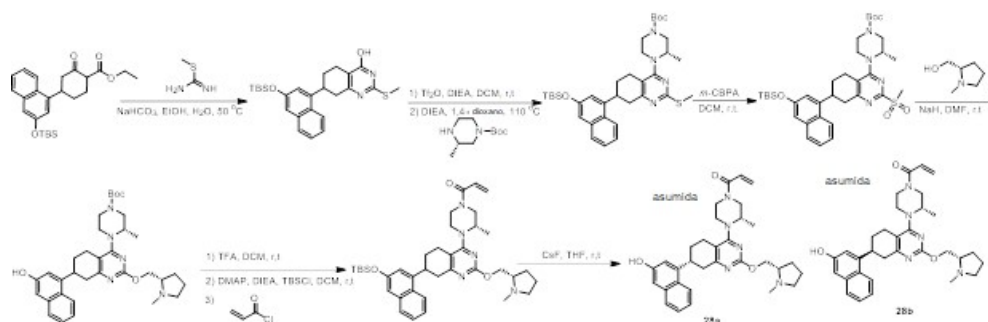


Ejemplo 28a

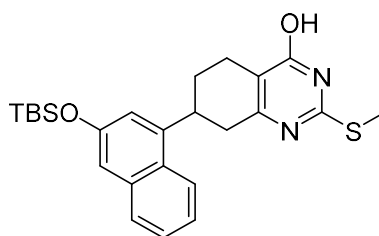


Ejemplo 28b

1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 28a); y 1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 28b)

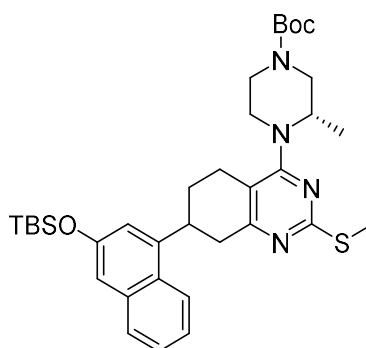


Etapa 1: 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



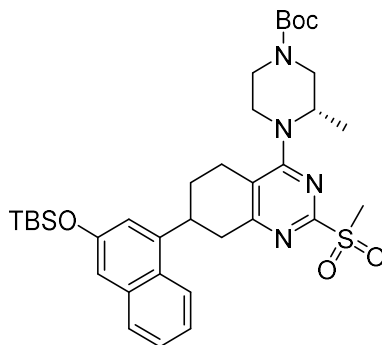
[0702] Una solución de etil 4-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (10,0 g, 23,4 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (65,25 g, 234,4 mmol) y bicarbonato de sodio (39,38 g, 468,8 mmol) en etanol (120 ml) y agua (25 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (5 g, 11,0 mmol, 47,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 453,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



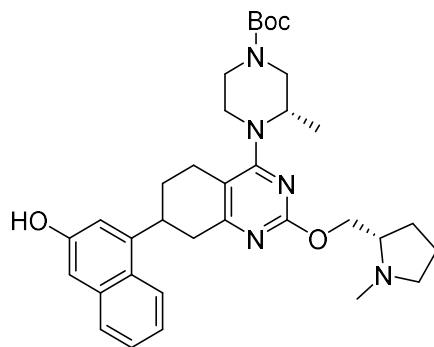
[0703] Una solución de 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2,0 g, 4,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,84 g, 22,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (2,49 g, 8,8 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml). Luego se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (4,41 g, 34,2 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,37 g, 6,8 mmol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (7/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,8 g, 2,8 mmol, 63,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 635,3 [M+H]⁺.

Etapla 3: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



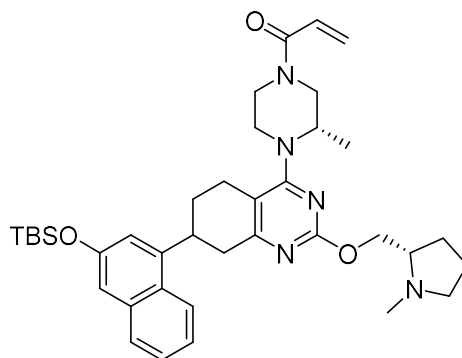
[0704] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3,1 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,6 g, 9,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,5 g, 2,2 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 667,3 [M+H]⁺.

Etapla 4: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0705] Una solución de *N*-metil-1-prolinol (1,72 g, 14,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (479,8 mg, 11,99 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución resultante se ajustó a pH 8 con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1 g, 1,7 mmol, 56,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 588,3 [M+H]⁺.

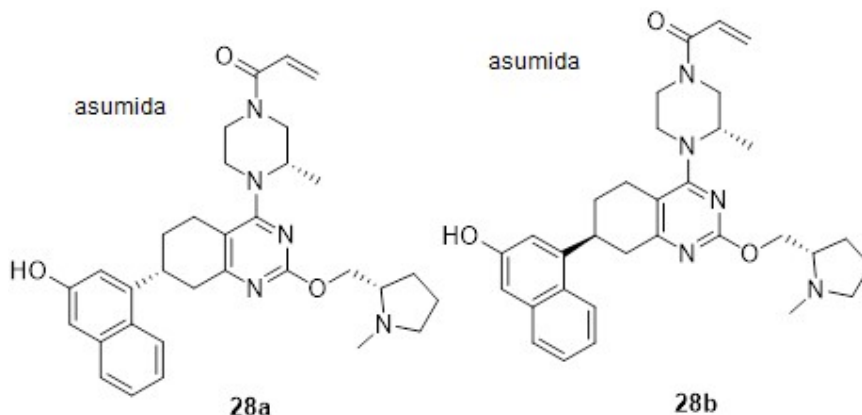
Etapa 5: 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0706] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,3 g, 2,2 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml, 39,4 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la

solución resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano (20 ml). Luego se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 g, 11 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (268 mg, 2,2 mmol), y el sistema se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (663,0 mg, 4,4 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (198 mg, 2,2 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (300 mg, 0,4 mmol, 18,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 656,4 [M+H]⁺.

Etapas: 1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 28a**) y 1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 28b**)

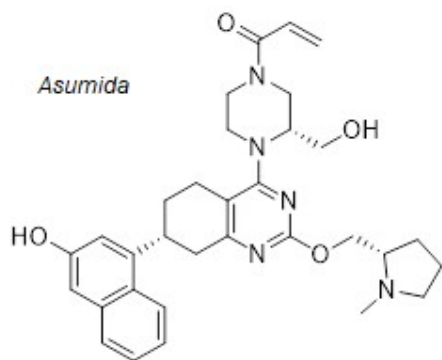
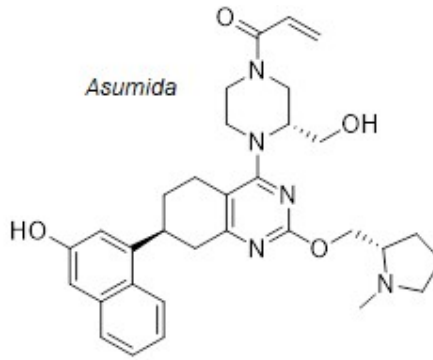


[0707] Una solución de 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (700,0mg, 1,07mmol) y fluoruro de cesio (648,8 mg, 4,2 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 150 mg de sólido blanco con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19×150 mm, 5μm;

Fase móvil A: Agua (10MMOL/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 30 % de B a 48 % de B en 7 min; 254 nm; Rt: 6,5 min. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna CHIRALPAK IA-3, 0,46*5 cm; 3 μm ; fase móvil: (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; Detector, UV 254 nm.) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

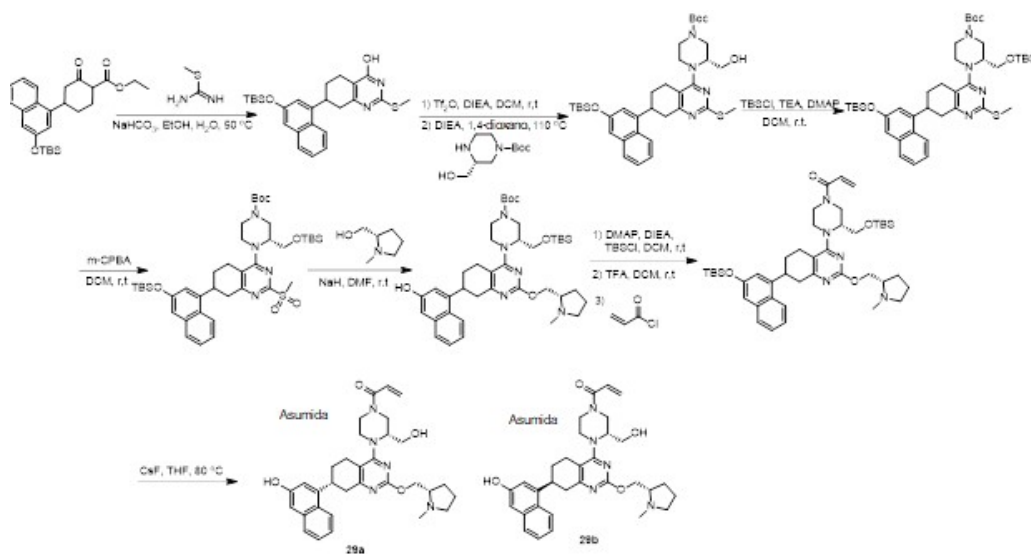
[0708] Ejemplo 28a: 1-[(3S)-4-[(7R)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (42,9 mg, 0,079 mmol, 7,4 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9,68 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,77 – 7,63 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,94 – 6,76 (m, 1H), 6,21 – 6,12 (m, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,38 – 4,00 (m, 5H), 3,94 – 3,81 (m, 2H), 3,65 – 3,42 (m, 2H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 3,08 (dd, $J = 18,1, 5,3$ Hz, 1H), 2,98 – 2,84 (m, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 3H), 1,02 – 0,98 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50mm, 3 μm ; detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA): EtOH=90:10; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 1,350 min (pico más lento).

[0709] Ejemplo 28b: 1-[(3S)-4-[(7S)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (42,3 mg, 0,078 mmol, 7,3 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9,67 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 6,93 – 6,75 (m, 1H), 6,23 – 6,12 (m, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,42 – 3,99 (m, 5H), 3,93 – 3,79 (m, 3H), 3,52 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 3,00 (m, 3H), 2,99 – 2,83 (m, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 1,99 – 1,78 (m, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 3H), 1,28 – 1,18 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (ESI, m/z): 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50mm, 3 μm ; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1) (0,1 % de DEA): EtOH=50:50, velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 0,983 min; (pico más rápido).

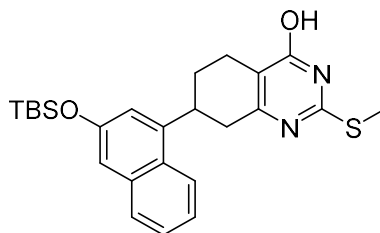
Ejemplos 29a y 29b**Ejemplo 29a****Ejemplo 29b**

1-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-[(7R)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[2(S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 29a); y

1-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-[(7S)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[2(S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 29b)

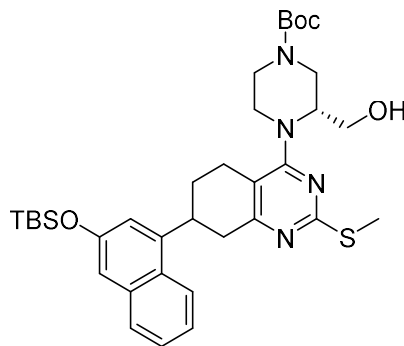


Etapas 1: 7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0710] Una solución de etil 4-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (10,0 g, 23,4 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (65,25 g, 234,4 mmol) y bicarbonato de sodio (39,38 g, 468,8 mmol) en etanol (120 ml) y agua (25 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (5 g, 11,0 mmol, 47,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 453,2 $[M+H]^+$.

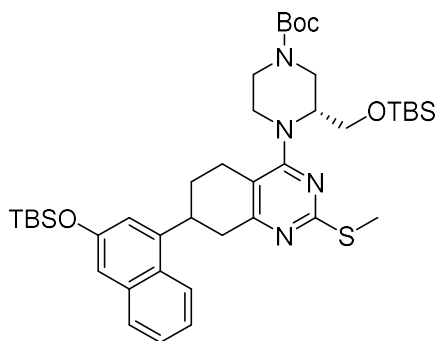
Etapla 2: *ter*-butil (3*R*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato



[0711] Una solución de 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (5,0 g, 11,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,17 g, 55,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (6,2 g, 22,1 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en 1,4-dioxano (75 ml). Luego se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (11,0 g, 85,5 mmol) y (*R*)-4-*n*-*boc*-2-hidroximetil-piperazina (3,7 g, 17,1 mmol) y se agitó a 110 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se

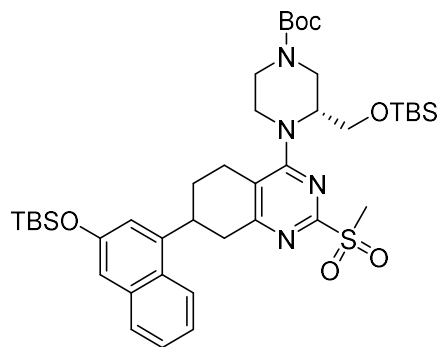
eluyó con hexano/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil (3*R*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (4 g, 6,1 mmol, 71,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 651,3 [M+H]⁺.

Etap 3: *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



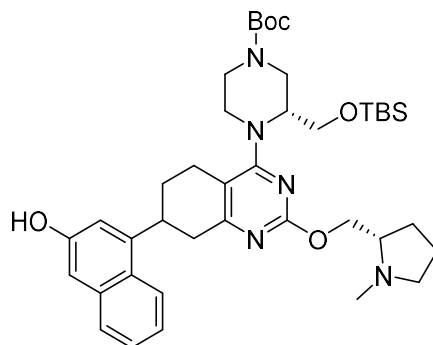
[0712] Una solución de *ter*-butil (3*R*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (4,0g, 6,14mmol), 4-dimetilaminopiridina (749,6 mg, 6,14 mmol) y trietilamina (1,8 g, 18,43mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (1,8 g, 12,29mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (4,2 g, 5,5 mmol, 89,3 % de rendimiento) LCMS (ESI, *m/z*): 765,4 [M+H]⁺.

Etap 4: *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0713] Una solución de *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (4,0 g, 5,2 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,7 g, 15,6 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (5/1) para obtener *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (2,3 g, 2,8 mmol, 55,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 797,4 [M+H]⁺.

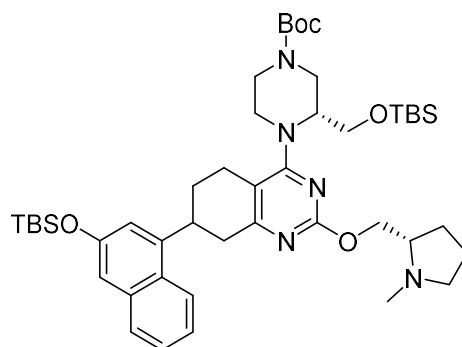
Etapa 5: *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0714] Una solución de *N*-metil-1-prolinol (1,44 g, 12,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (401,4 mg, 10,0 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 2,5 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una

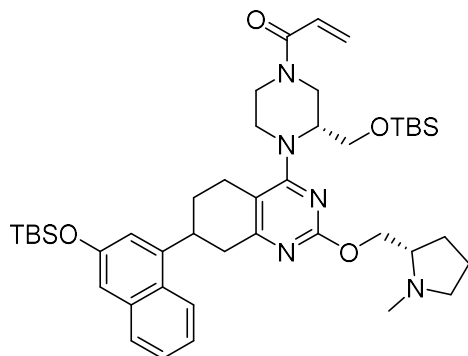
vez que se completó, la solución resultante se ajustó a pH 8 con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,3 g, 1,8 mmol, 72,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 718,4 [M+H]⁺.

Etapas 6a: *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



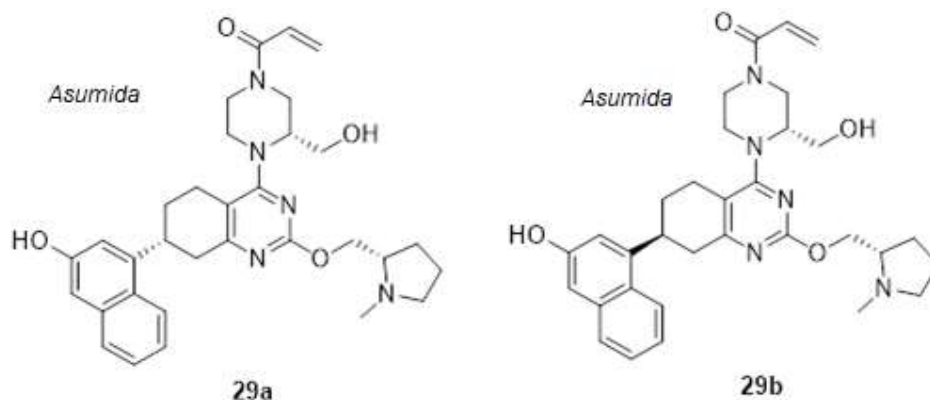
[0715] Una solución de *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,5 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (215,6 mg, 1,67 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (67,9 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (167,1 mg, 1,1 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio anhidro. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20:1) para obtener *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (400 mg, 0,5 mmol, 86,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 832,5 [M+H]⁺.

Etapa 6b: 1-[(3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0716] Una solución de *ter*-butil (3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,4 mmol) y ácido trifluoroacético (164,3 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (8 ml) se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano (5 ml). Luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (264,2 mg, 2,0 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (37,0 mg, 0,4 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1-[(3*R*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (200 mg, 0,25 mmol, 62,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 786,5 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 7: 1-[(3*R*)-3-(hidroximetil)-4-[(7*R*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 29a**) y 1-[(3*R*)-3-(hidroximetil)-4-[(7*S*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 29b**)



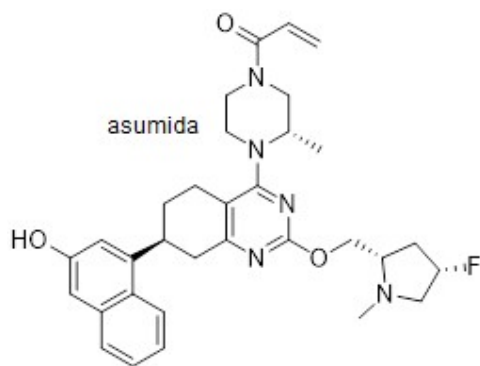
[0717] Una solución de 1-[(3R)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[7-[3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (200,0 mg, 0,2 mmol) y fluoruro de cesio (199,1 mg, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas. Una vez que se completó, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 120 mg de sólido crudo. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (columna: columna XBridge Prep Phenyl OBD, 5µm, 19*250 mm; Fase móvil A:agua(10MMOL/L de NH₄HCO₃+0,1 % de NH₃.H₂O), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:25 ml/min; gradiente:31 de B a 49 de B en 10 min; 254 220 nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0718] **Ejemplo 29a:** 1-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-[(7R)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (1,7 mg, 0,003 mmol, 1,2 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,67 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,20 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,95 – 6,70 (m, 1H), 6,15 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,92 – 4,51 (m, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 2H), 4,17 – 3,92 (m, 2H), 3,91 – 3,73 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,15 – 3,00 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 3H), 2,85 – 2,77 (m, 2H), 2,63 – 2,60 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 4H), 2,25 – 2,07 (m, 3H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 1,73 – 1,55 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 558,3 [M+H]⁺.

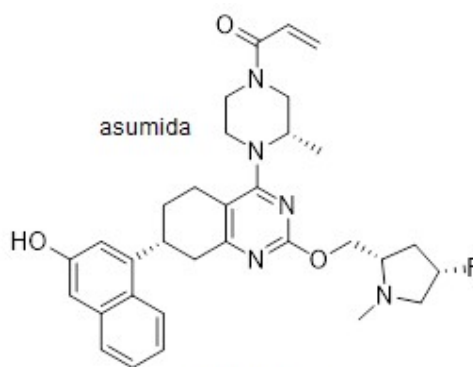
[0719] **Ejemplo 29b:** 1-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-[(7S)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-

en-1-ona (4 mg, 0,007 mmol, 2,8 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9,66 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,89 – 6,72 (m, 1H), 6,14 (dd, $J = 17,0$, 2,4 Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 10,4$, 2,4 Hz, 1H), 5,07 – 4,76 (m, 1H), 4,47 – 4,22 (m, 3H), 4,19 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,76 (m, 3H), 3,75 – 3,54 (m, 2H), 3,20 – 2,72 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,53 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos 30a y 30b



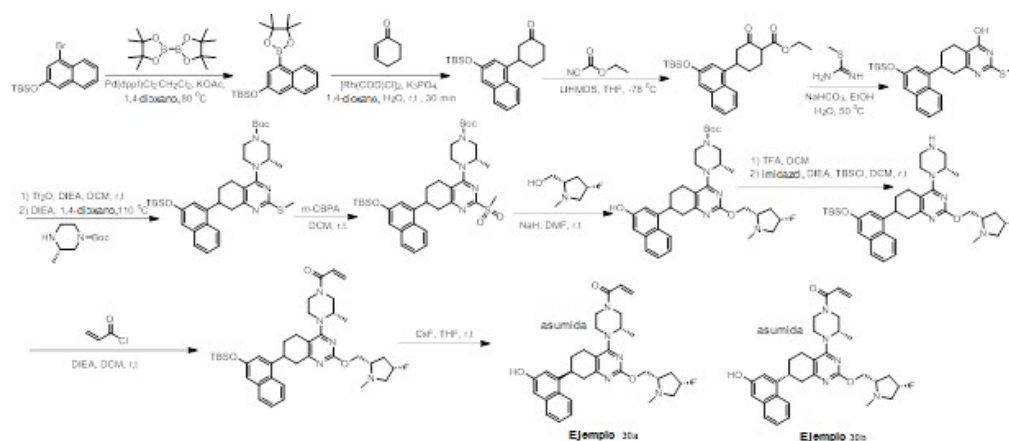
Ejemplo 30a



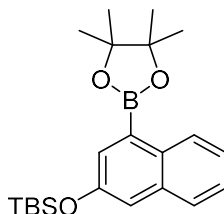
Ejemplo 30b

1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-2-[(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 30a); y

1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-2-[(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 30b)

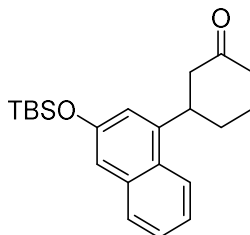


Etapas 1: *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano



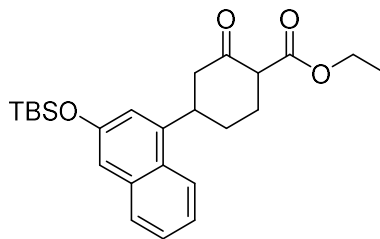
[0720] En nitrógeno, una solución de (4-bromo-2-naftil)oxi-*ter*-butil-dimetil-silano (20,0 g, 59,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (45 g, 177,8 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (4,9 g, 5,9 mmol) y acetato de potasio (17,4 g, 177,8 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron y se lavaron con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano (18 g, 46,8 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 385,2 $[M+H]^+$.

Etapas 2: 3-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]ciclohexanona



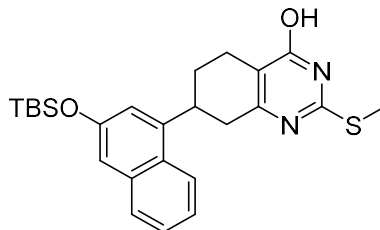
[0721] En nitrógeno, una solución de 2-ciclohexen-1-ona (12,5g, 130,08mmol), *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano (10,0 g, 26,0 mmol), fosfato de potasio (16,55 g, 78,0 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,28 g, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]ciclohexanona (8 g, 22,5 mmol, 86,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 355,2 $[M+H]^+$.

Etapas 3: etil 4-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



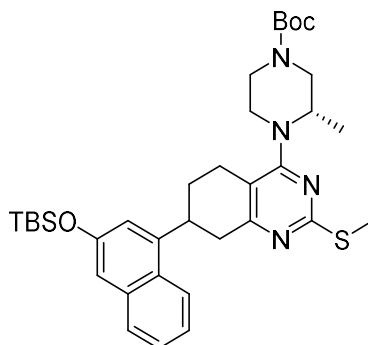
[0722] En nitrógeno, una solución de 3-[3-*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]ciclohexanona (10,0 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a -78 °C durante 2 minutos. Luego se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (84 ml, 84,6 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego se agregó cianoformiato de etilo (4,19 g, 42,3 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (20/1) para obtener etil 4-[3-*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (7 g, 16,4 mmol, 58,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 427,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:7-[3-*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



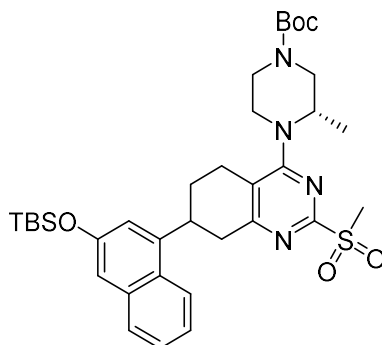
[0723] Una solución de etil 4-[3-*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (10,0 g, 23,4 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (65,25 g, 234,4 mmol) y bicarbonato de sodio (39,3 g, 468,8 mmol) en etanol (120 ml) y agua (25 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 7-[3-*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (5 g, 11,0 mmol, 47,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 453,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0724] Una solución de 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2,0 g, 4,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,8 g, 22,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (2,49 g, 8,8 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (4,41 g, 34,2 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,3 g, 6,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitaron a 110 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (7/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,8 g, 2,8 mmol, 63,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 635,3 [M+H]⁺.

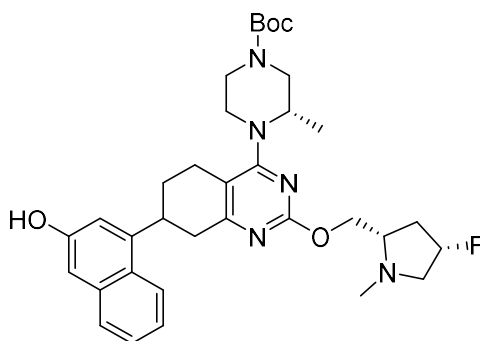
Etapa 6: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0725] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,0 g,

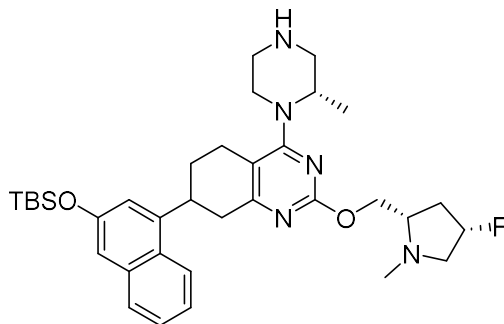
3,1 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,63 g, 9,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,5 g, 2,2 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 667,3 [M+H]⁺.

Etapa 7: *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S,4S)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



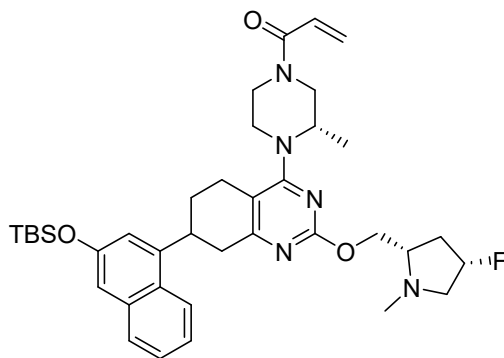
[0726] Una solución de [(*2S,4S*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (2,0 g, 14,99mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (479,8 mg, 11,9 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se ajustó a pH 8 con solución saturada de cloruro de amonio. El solvente se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S,4S)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,82 mmol, 27,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 606,3 [M+H]⁺

Etapa 8: *ter*-butil-[[4-[2-[[*(2S,4S)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(*2S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano



[0727] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S,4S)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,83 mmol) y ácido trifluoroacético (1882,0 mg, 16,5 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío y se disolvió en diclorometano (20 ml). Luego imidazol (168,58mg, 2,48mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,1 g, 16,51 mmol) en diclorometano (25ml) se agitaron a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (249,2 mg, 1,65 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/agua(30:20) para obtener *ter*-butil-[[4-[2-[[*(2S,4S)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(*2S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano (360 mg, 0,58 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 620,3 [M+H]⁺

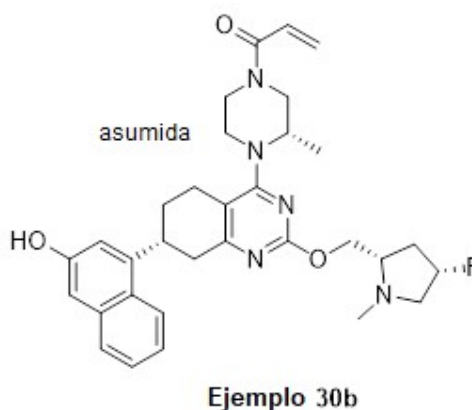
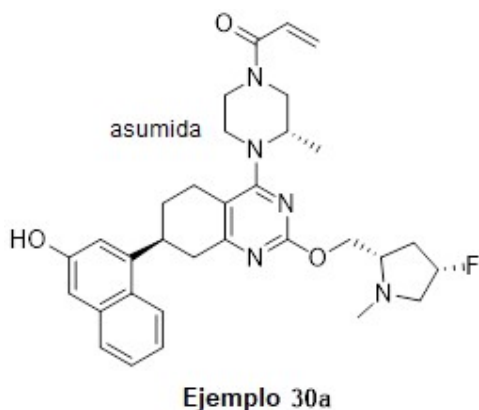
Etapa 9: 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S,4S)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0728] Una solución de *ter*-butil-[[4-[2-[[*(2S,4S)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(*2S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-

dimetil-silano (360,0 mg, 0,58 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (224,7 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (9 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (63,0 mg, 0,70 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S,4S)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (320 mg, 0,47 mmol, 81,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 674,3 [M+H]⁺

Etapa 10: 1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-2-[[*(2S,4S)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 30a**) y 1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-2-[[*(2S,4S)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 30b**)



[0729] Una solución de 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S,4S)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (360,0 mg, 0,53 mmol) y fluoruro de cesio (324,7 mg, 2,14 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 150 mg de sólido blanco con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD,

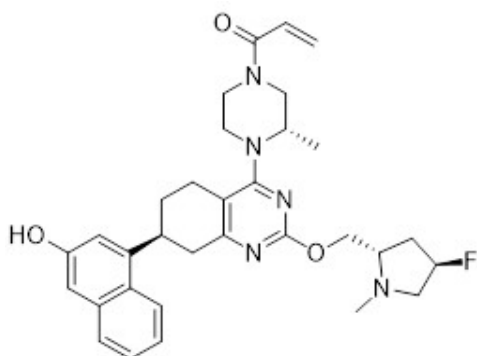
30*150mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 28 de B a 42 de B en 10 min; 254 nm; RT:8,52. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna CHIRALPAK Ia-3, 0,46*5cm; 3 μ m; fase móvil: (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; Detector, UV 254 nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0730] Ejemplo 30a: 1-[(3S)-4-[(7S)-2-[[[(2S,4S)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (49,8 mg, 0,089 mmol, 16,7 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9,66 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,93 – 6,75 (m, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,23 – 5,03 (m, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,75 (s, 2H), 3,66 – 3,43 (m, 2H), 3,35 – 3,20 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 4H), 2,13 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,90 – 1,69 (m, 2H), 1,02 – 0,98 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 560,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,482 min; (pico más lento).

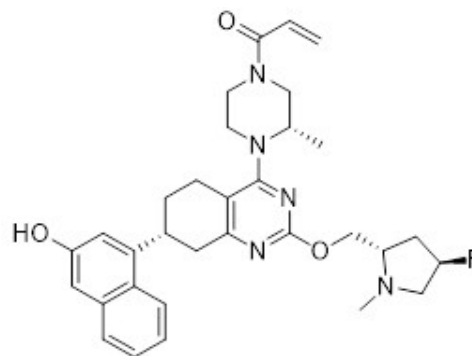
[0731] Ejemplo 30b: 1-[(3S)-4-[(7R)-2-[[[(2S,4S)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (43,8 mg, 0,078 mmol, 14,7 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9,66 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,93 – 6,75 (m, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,23 – 5,03 (m, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,75 (s, 2H), 3,66 – 3,43 (m, 2H), 3,35 – 3,20 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 4H), 2,13 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,90 – 1,69 (m, 2H), 1,02 – 0,98 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 560,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de

DEA): EtOH=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,306 min; (pico más rápido).

Ejemplos 31a y 31b



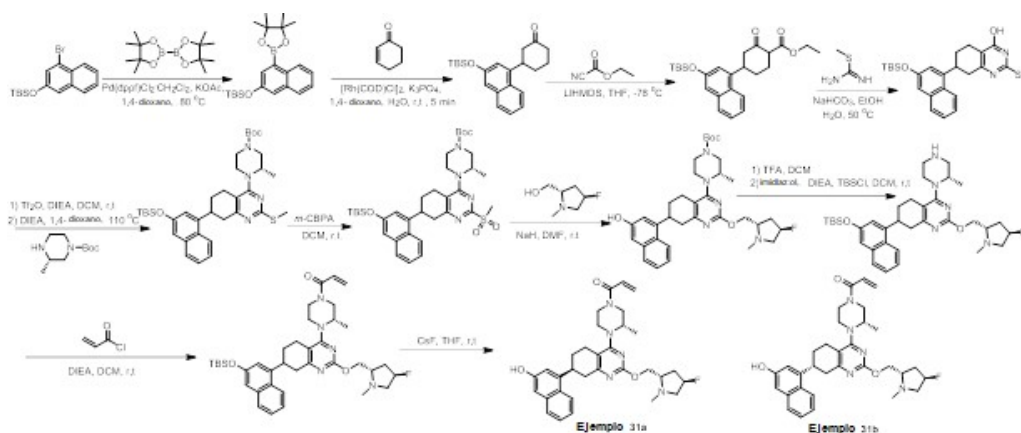
Ejemplo 31a



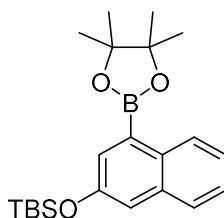
Ejemplo 31b

1-[(3S)-4-[(7S)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 31a); y

1-[(3S)-4-[(7R)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 31b)

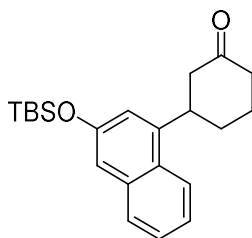


Etap 1: *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano



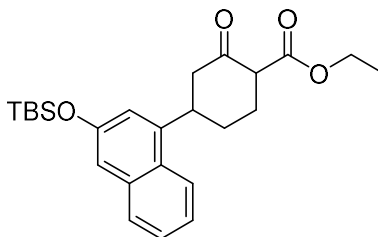
[0732] En nitrógeno, una solución de (4-bromo-2-naftil)oxi-*ter*-butil-dimetil-silano (20,0 g, 59,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (45 g, 177,8 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (4,9 g, 5,9 mmol) y acetato de potasio (17,4 g, 177,8 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano (18 g, 46,8 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 385,2 $[M+H]^+$.

Etapas 2: 3-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]ciclohexanona



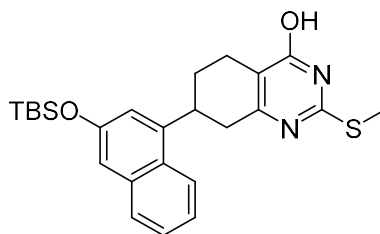
[0733] En nitrógeno, una solución de 2-ciclohexen-1-ona (12,5g, 130,08mmol), *ter*-butil-dimetil-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftil]oxi]silano (10,0 g, 26,0 mmol), fosfato de potasio (16,55 g, 78,0 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,28 g, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]ciclohexanona (8 g, 22,5 mmol, 86,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 355,2 $[M+H]^+$.

Etapas 3: etil 4-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



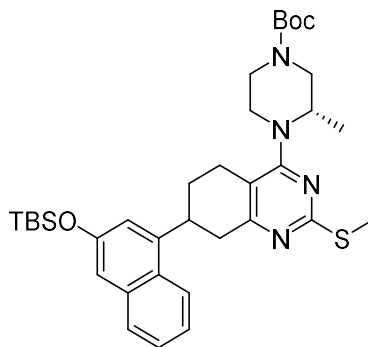
[0734] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]ciclohexanona (10,0 g, 28,2 mmol) en tetrahydrofurano (100 ml) se agitó a -78 °C durante 2 minutos. Luego se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (84 ml, 84,6 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego se agregó cianoformiato de etilo (4,19 g, 42,3 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (20/1) para obtener etil 4-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (7 g, 16,4 mmol, 58,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 427,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol



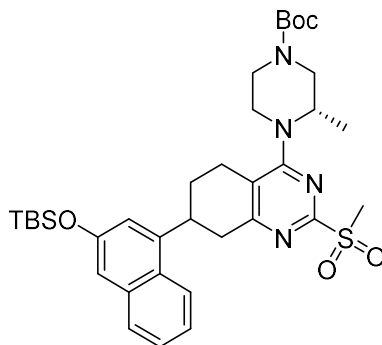
[0735] Una solución de etil 4-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (10,0 g, 23,4 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (65,2 g, 234,4 mmol) y bicarbonato de sodio (39,3 g, 468,8 mmol) en etanol (120 ml) y agua (25 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol (5 g, 11,0 mmol, 47,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 453,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0736] Una solución de 7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2,0 g, 4,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,8 g, 22,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (2,49 g, 8,8 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (4,41 g, 34,2 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,37 g, 6,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitaron a 110 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo (7/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,8 g, 2,8 mmol, 63,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 635,3 [M+H]⁺.

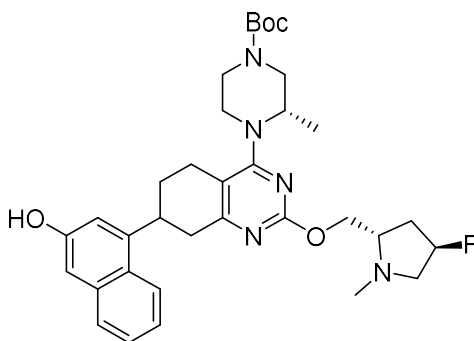
Etapa 6: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0737] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3,1 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,63 g, 9,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se

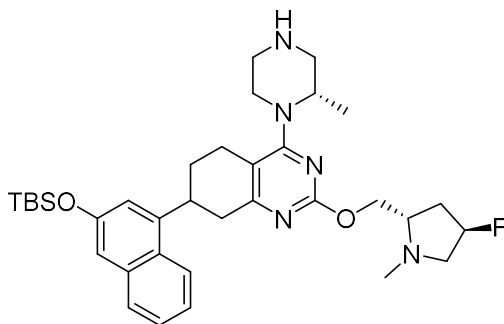
inactivó con solución saturada de sulfito de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,5 g, 2,2 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 667,3 [M+H]⁺.

Etapa 7: *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



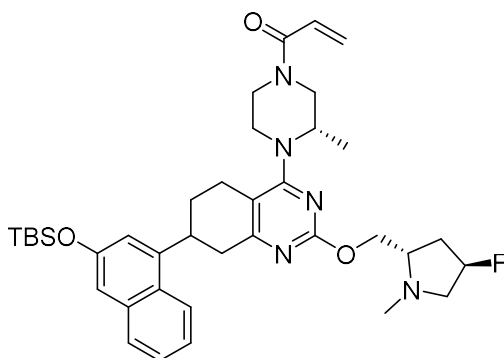
[0738] Una solución de [*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (2,0 g, 14,99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (479,8 mg, 11,9 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se ajustó a pH 8 con solución saturada de cloruro de amonio. El solvente se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,82 mmol, 27,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 606,3 [M+H]⁺.

Etapa 8: *ter*-butil-[[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[[*(2S)*]-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano



[0739] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,83 mmol) y ácido trifluoroacético (1,8 g, 16,5 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo, imidazol (168,5 mg, 2,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,1 g, 16,51 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (249,2 mg, 1,65 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/agua(30/20) para obtener *ter*-butil-[[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano (360 mg, 0,58 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 620,3 [M+H]⁺.

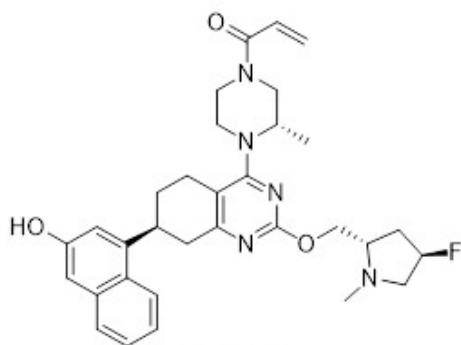
Etapas 9: 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



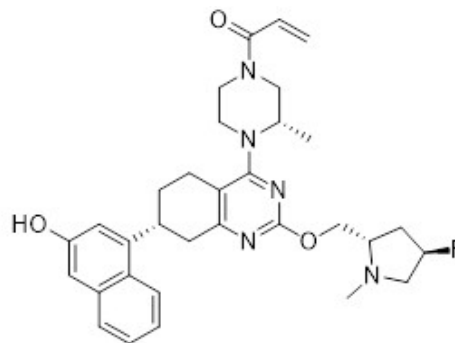
[0740] Una solución de *ter*-butil-[[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano (360,0 mg, 0,58 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (224,7 mg, 1,74

mmol) en diclorometano (9 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (63,0 mg, 0,70 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (320 mg, 0,47 mmol, 81,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 674,3 [M+H]⁺.

Etapla 10: 1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 31a**) y 1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 31b**)



Ejemplo 31a



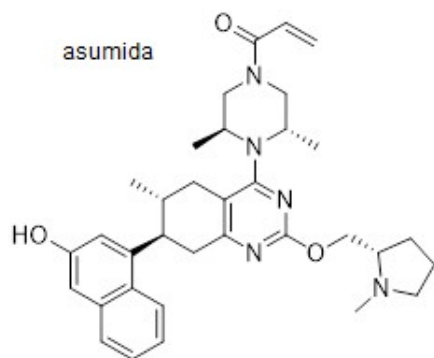
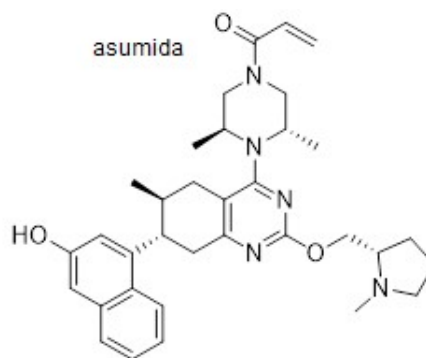
Ejemplo 31b

[0741] Una solución de 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (320,0 mg, 0,47 mmol) y fluoruro de cesio (288,6 mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 150 mg de sólido blanco con las siguientes condiciones: Columna: columna Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19*250, 5um; Fase móvil A: Agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo: 25 ml/min; gradiente: 73 de B a 78 de B en 8 min;

254 nm; RT1:7.3. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna CHIRALPAK IC-3, 0,46*5cm; 3um; fase móvil: (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; Detector, UV 254 nm.) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

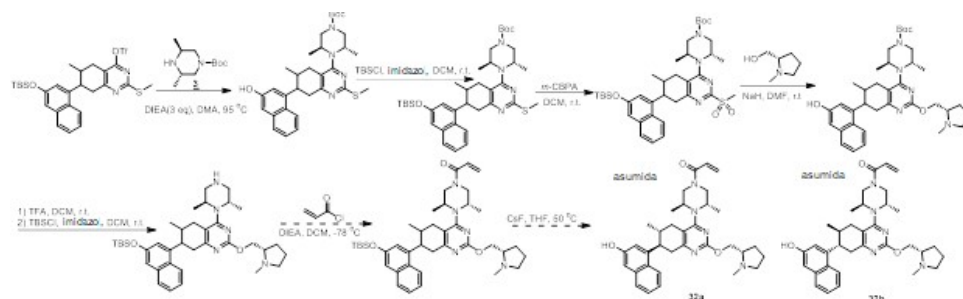
[0742] Ejemplo 31a: 1-[(3S)-4-[(7S)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (43 mg, 0,076 mmol, 16,2 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,70 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 6,94 – 6,76 (m, 1H), 6,23 – 6,10 (m, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,29 – 5,07 (m, 1H), 4,43 – 4,27 (m, 2H), 4,22 – 4,03 (m, 3H), 3,92 – 3,82 (m, 2H), 3,52 – 3,38 (m, 2H), 3,37 – 3,40 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 3,08 (dd, *J* = 18,2, 5,6 Hz, 2H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,78 (dd, *J* = 18,2, 10,4 Hz, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,78 (m, 2H), 1,24 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 560,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm, 3 um; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1) (0,1 % de DEA): EtOH=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,852 min; (pico más lento).

[0743] Ejemplo 31b: 1-[(3S)-4-[(7R)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (42 mg, 0,075 mmol, 15,8 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,74 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,93 – 6,75 (m, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,6, 6,8 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,23 – 5,10 (m, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 2H), 4,20 – 4,02 (m, 2H), 3,95 – 3,80 (m, 2H), 3,64 – 3,43 (m, 2H), 3,42 – 3,21 (m, 3H), 3,09 (dd, *J* = 18,1, 5,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,97 – 1,75 (m, 2H), 1,02 – 0,98 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 560,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm, 3 um, 3 um; detectada a 254 nm; (Hex: DCM = 3:1) (0,1 % de DEA): EtOH=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,317 min; (pico más rápido).

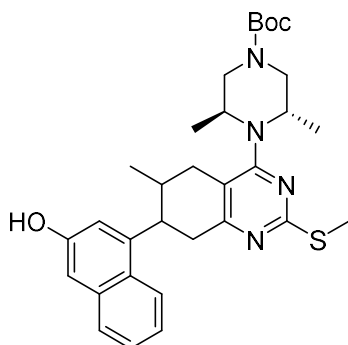
Ejemplos 32a y 32b**Ejemplo 32a****Ejemplo 32b**

1-[(3*S*,5*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 32a); y

1-[(3*S*,5*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 32b)



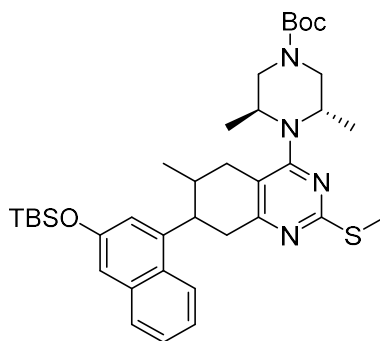
Etapas: 1) *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato



[0744] Una solución de [7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il] trifluorometansulfonato (2,0 g, 3,3 mmol), *ter*-butil (3*S*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (1,43 g, 6,6 mmol) y *N,N*-

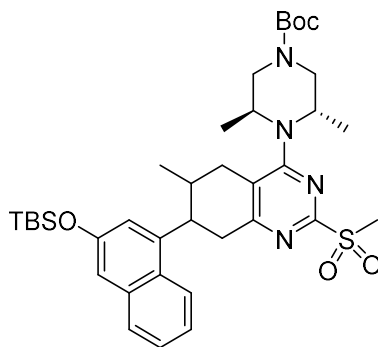
diisopropiletilamina (1,29 g, 10,0 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) se agitó a 95 °C durante 48 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (7:3) para obtener *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (600 mg, 1,1 mmol, 32,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 549,3 [M+H]⁺.

Etapas 2: *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato



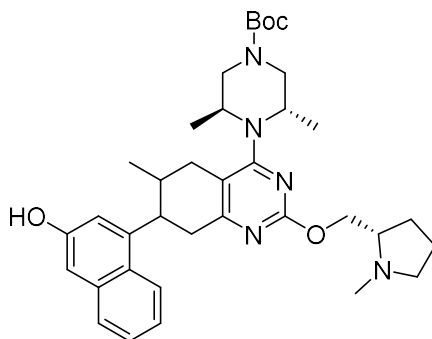
[0745] Una solución de *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (600,0 mg, 1,1 mmol), cloruro de *ter*-butildimetilsililo (494,3 mg, 3,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (705,2 mg, 5,4 mmol) e imidazol (223,3 mg, 3,2 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (580 mg, 0,8 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 663,4 [M+H]⁺.

Etapas 3: *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato



[0746] Una solución de *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (580 mg, 0,87 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (299 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó mediante saturado, se extrajo con diclorometano y se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró al vacío para obtener el sólido crudo. LCMS (ESI, *m/z*): 695,4 [M+H]⁺.

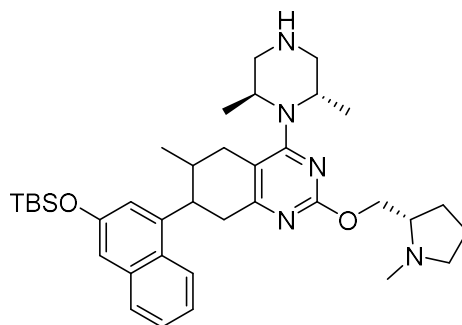
Etapla 4: *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato



[0747] Una solución de *N*-metil-1-prolinol (0,48 g, 4,1 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (0,13 g, 3,34mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (0,58 g, 0,8 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. La solución resultante se ajustó a pH 8 con solución saturada de cloruro de amonio. El solvente se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-

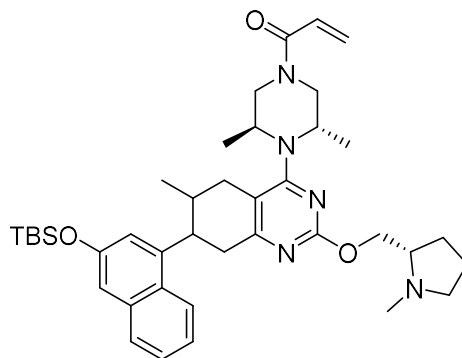
[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (400 mg, 0,6 mmol, 77,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 616,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil-[[4-[4-[(2*S*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano



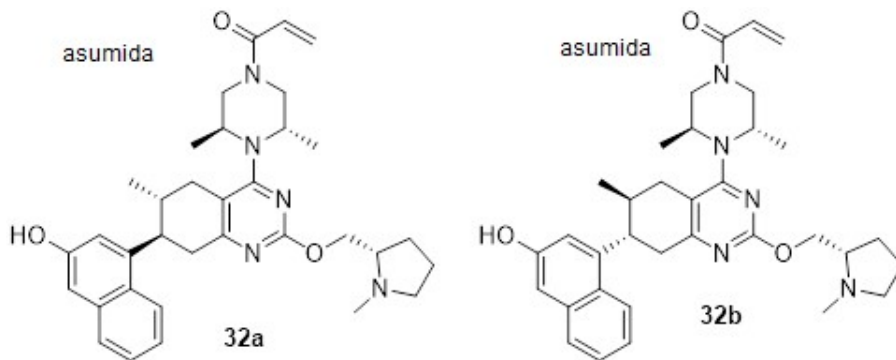
[0748] Una solución de *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,6 mmol) y ácido trifluoroacético (1,48 g, 12,9 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo, imidazol (132,66mg, 1,95mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 g, 12,9 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (196,1 mg, 1,3 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/agua(4:6) para obtener *ter*-butil-[[4-[4-[(2*S*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano (280 mg, 0,4 mmol, 68,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 630,4 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 1-[(3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0749] Una solución de *ter*-butil-[[4-[4-[(2*S*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil]oxi]-dimetil-silano (380,0 mg, 0,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (233,4 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a 25 °C durante 3 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (65,5 mg, 0,7 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20:1) para obtener 1-[(3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (280 mg, 0,4 mmol, 67,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 684,4 [M+H]⁺.

Etapas 7: 1-[(3*S*,5*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 32a**) y 1-[(3*S*,5*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 32b**)



[0750] Una solución de 1-[(3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-

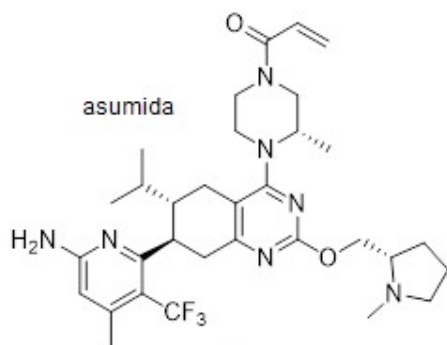
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (268,0 mg, 0,4 mmol) y fluoruro de cesio (242,5 mg, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y se secó en sulfato de sodio anhidro. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 150 mg de sólido blanco con las siguientes condiciones: Columna: columna Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19*250, 5µm; Fase móvil A: Agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo: 25 ml/min; gradiente: 73 de B a 78 de B en 8 min; 254 nm; RT1: 7.3. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna CHIRALPAK IC-3, 0,46*5cm; 3µm; fase móvil: (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=80:20; Detector, UV 254 nm) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de compuestos del título se asignó de manera arbitraria.

[0751] Ejemplo 32a: 1-[(3S,5S)-4-[(6R,7R)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (40,8 mg, 0,071 mmol, 18 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,63 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,6, 10,5 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,6, 2,5 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 10,7, 5,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 10,7, 6,4 Hz, 1H), 3,91 – 3,37 (m, 7H), 3,07 – 2,87 (m, 3H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,50 (m, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 570,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm, 3µm; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1) (0,1 % de DEA): EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,326 min; (pico más rápido).

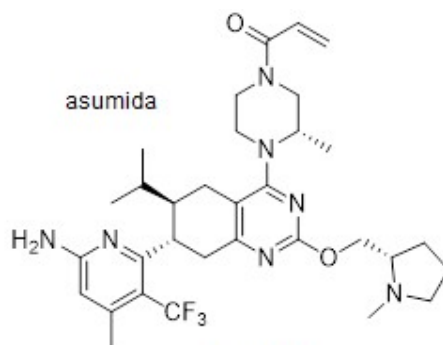
[0752] Ejemplo 32b: 1-[(3S,5S)-4-[(6S,7S)-7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (35,1 mg, 0,061 mmol, 15,4 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,67 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 – 6,77 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H),

4,23 (dd, $J = 10,8, 5,0$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 10,8, 6,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,32 (s, 5H), 3,06 – 2,77 (m, 4H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,72 – 1,49 (m, 3H), 0,93 (s, 6H), 0,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z):570,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1) (0,1 % de DEA): EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,933 min; (pico más lento).

Ejemplos 33a y 33b



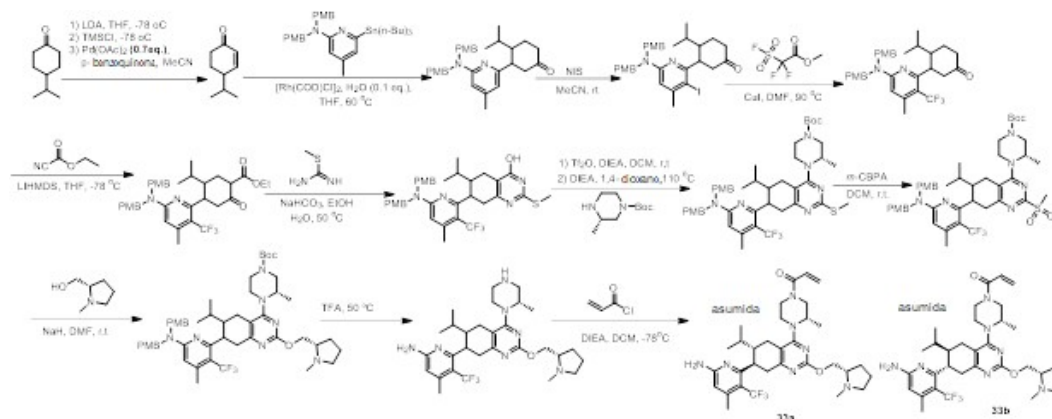
Ejemplo 33a



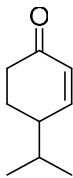
Ejemplo 33b

1-((S)-4-((6S,7R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 33a); y

1-((S)-4-((6R,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 33b)

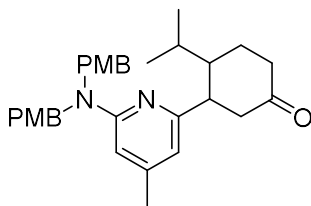


Etapas 1: 4-isopropilciclohex-2-en-1-ona



[0753] En nitrógeno, una solución de 4-isopropilciclohexanona (40,0 g, 285,2 mmol) en tetrahydrofurano (400 ml) se agitó durante 5 minutos a -78°C , y se agregó diisopropilamida de litio (2 M en THF) (240 ml, 427,9 mmol) y se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se agregó clorotrimetilsilano (36,7 ml, 427,9 mmol) y se agitó a -78°C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Una solución de *p*-benzoquinona (20,64g, 191,15mmol) y acetato de paladio (II) (42,8 g, 191,1 mmol) en acetonitrilo (400 ml) se agitó a 25°C durante 10 minutos. Luego se agregó (4-isopropilciclohexen-1-il)oxi-trimetil-silano (58,0 g, 273,1 mmol) y se agitó a 25°C durante 16 horas. Una vez que se completó, después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/dietiléter (88/12) para obtener 4-isopropilciclohex-2-en-1-ona (16 g, 115,7 mmol, 42,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 139,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

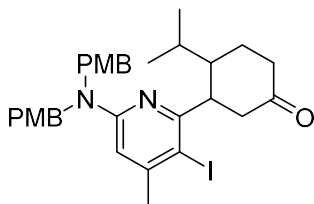
Etapas 2: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-4-isopropilciclohexanona



[0754] En nitrógeno, una solución de 4-isopropilciclohex-2-en-1-ona (9,76 g, 70,5 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (2,32 g, 4,7 mmol) en tetrahydrofurano (300 ml) se agitó a 60°C durante 5 minutos. Luego se agregó *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (30,0 g, 47,0 mmol) y se agitó a 60°C durante 20 horas. Una vez que se completó, la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (85/15) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-4-

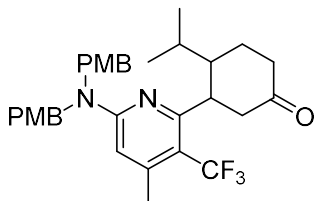
isopropil-ciclohexanona (4 g, 8,2 mmol, 17,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 487,3 $[M+H]^+$.

Etap 3: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-4-isopropil-ciclohexanona



[0755] Una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-4-isopropil-ciclohexanona (6,0g, 12,33mmol) y *N*-yodosuccinimida (4,16 g, 18,4 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (85/15) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-4-isopropil-ciclohexanona (6,6 g, 10,7 mmol, 87,4 % de rendimiento) como un aceite rojo. LCMS (ESI, m/z): 612,2 $[M+H]^+$.

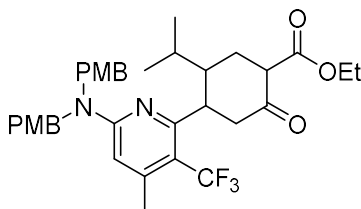
Etap 4: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-isopropil-ciclohexanona



[0756] En nitrógeno, una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-4-isopropil-ciclohexanona (6,6 g, 10,7 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (10,3 g, 53,8 mmol) y yoduro de cobre (4,0 g, 21,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, después de la filtración, el filtrado se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (85/15) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-

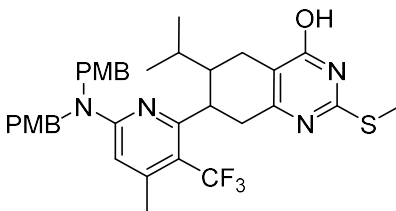
(trifluorometil)-2-piridil]-4-isopropil-ciclohexanona (4,7 g, 8,4 mmol, 78,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 555,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-isopropil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0757] En nitrógeno, una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-isopropil-ciclohexanona (4,6g, 8,29mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a -78°C durante 2 minutos. Luego se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (16,ml, 16,59mmol) y se agitó a -78°C durante 20 minutos. Luego se agregó cianoformiato de etilo (1,89g, 19,08mmol) y se agitó a -78°C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) para obtener etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-isopropil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (4 g, 6,3 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 627,3 $[M+H]^+$.

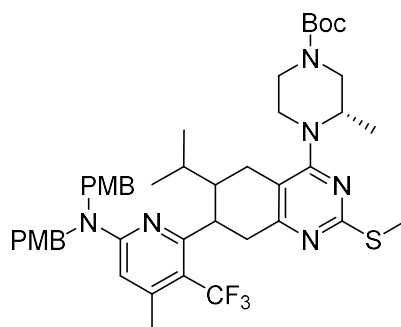
Etapa 6: 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0758] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-isopropil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (4,0 g, 6,3 mmol), carbamimidotioato de metilo (1:2) (17,77g, 63,83mmol) y bicarbonato de sodio (10,72 g, 127,6 mmol) en etanol (40 ml) y agua (8 ml) se agitó a 50°C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se

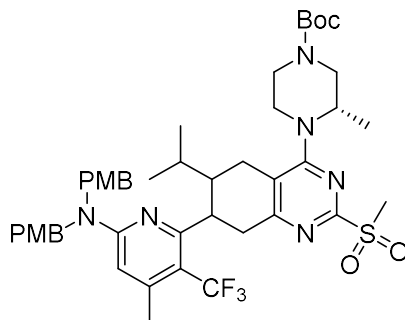
concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (85/15) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2 g, 3,0 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 653,3 $[M+H]^+$.

Etapa 7: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



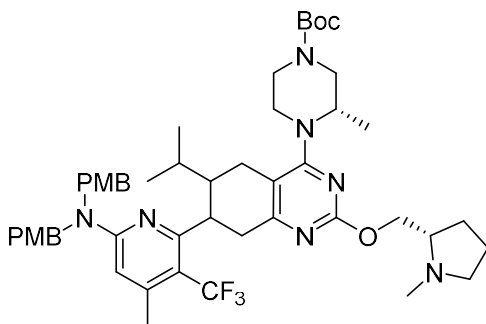
[0759] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2,0g, 3,06mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,98 g, 15,3 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (1,56 g, 5,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (1,98 g, 15,3 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (1,23 g, 6,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitaron a 110 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (85/15) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,4 g, 1,6 mmol, 54,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 835,4 $[M+H]^+$

Etapa 8: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0760] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,6 g, 1,9 mmol) y ácido 3- cloroperoxibenzoico (0,33 g, 1,9 mmol) en diclorometano (16 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La solución resultante se inactivó mediante solución saturada de sulfito de sodio, se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1 g, 1,1 mmol, 60,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 867,4 [M+H]⁺

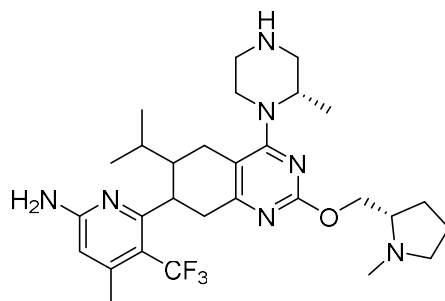
Etapas 9: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0761] Una solución de [(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol (0,27 g, 2,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25°C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (0,18 g, 4,6 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0°C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-

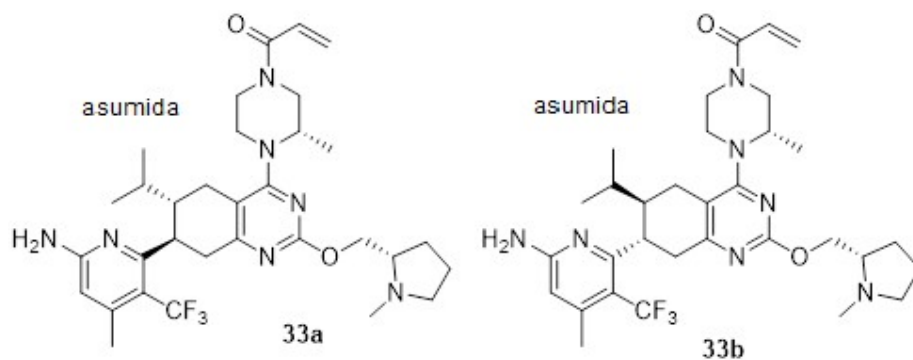
metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,0g, 1,15mmol) y se agitó a 25°C durante 30 minutos. La solución resultante se ajustó a pH 8 con cloruro de amonio. El solvente se diluyó con agua, se extrajo con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,5 mmol, 48,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 902,5 [M+H]⁺

Etapa 10: 6-[6-isopropil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0762] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-isopropil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,5 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml, 67,3 mmol) se agitó a 50°C durante 8 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua(1:1) para obtener 6-[6-isopropil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200 mg, 0,3 mmol, 64,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 562,3 [M+H]⁺

Etapa 11: 1-((*S*)-4-(((6*S*,7*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 33a**) y 1-((*S*)-4-(((6*R*,7*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 33b**)



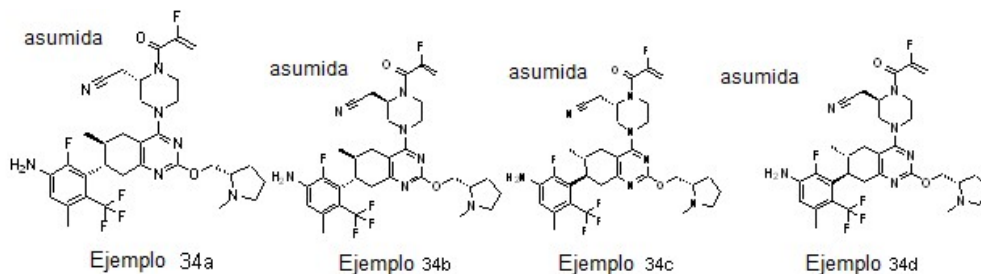
[0763] Una solución de 6-[6-isopropil-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200,0mg, 0,3600mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (137,8mg, 1,07mmol) en diclorometano (2ml) se agitó a -78°C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (32,05mg, 0,3600mmol) y se agitó a -78°C durante 30 minutos. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 110 mg de sólido. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 50 mg de sólido blanco con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 44 de B a 65 de B en 7 min; 254 nm; RT1: 5,87. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8mmol/L de $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$)-HPLC, Fase móvil B: EtOH-HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 20 de B a 20 de B en 12 min; 220/254 nm) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de compuestos del título se asignó de manera arbitraria.

[0764] **Ejemplo 33a:** 1-((*S*)-4-(((6*S*,7*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 0,0325 mmol, 9,1 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 6,95 – 6,70 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,26 – 6,07 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,43 – 3,75 (m, 6H), 3,58 – 3,36 (m, 1H), 3,21 – 2,90 (m, 4H), 2,87 – 2,69 (m, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,44 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 8H), 2,08 – 1,81 (m, 2H), 1,73 – 1,43 (m, 4H), 1,31 – 1,18 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 616,4

$[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,435 min; (pico más rápido).

[0765] Ejemplo 33b: 1-((S)-4-(((6R,7S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-isopropil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (18,2 mg, 0,0296 mmol, 8,3 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,89 – 6,71 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,26 – 6,09 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 4,08 – 3,83 (m, 2H), 3,66 – 3,41 (m, 2H), 3,29 – 3,11 (m, 2H), 2,99 – 2,69 (m, 4H), 2,45 – 2,23 (m, 8H), 2,23 – 1,99 (m, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 1H), 1,76 – 1,39 (m, 4H), 1,24 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,73 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 616,4 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,945 min; (pico más lento).

Ejemplos 34a, 34b, 34c y 34d

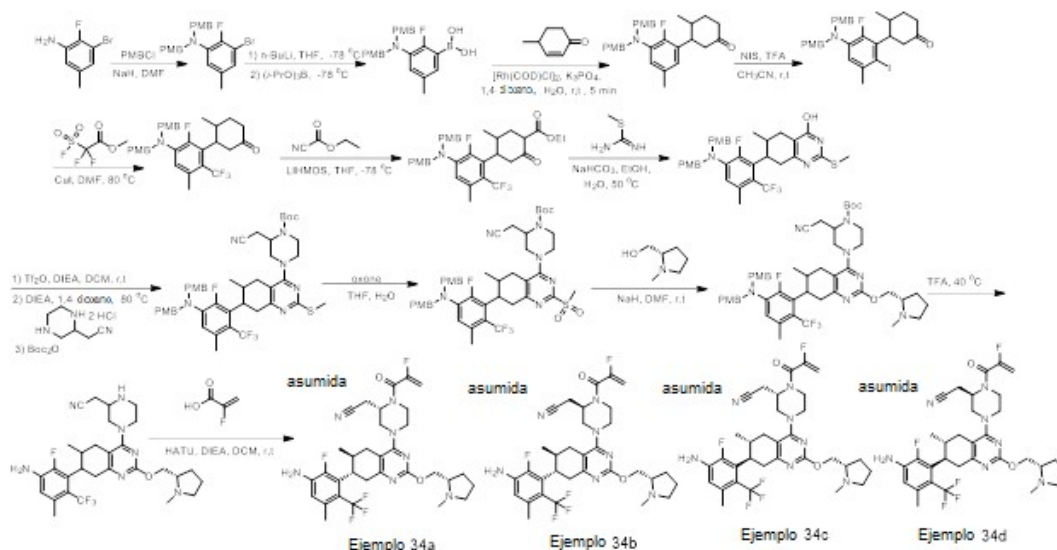


2-((R)-4-(((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 34a); y

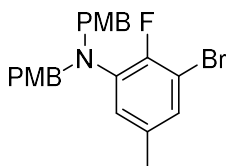
2-((R)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 34b); y

2-((S)-4-(((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 34c); y

2-((S)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 34d)

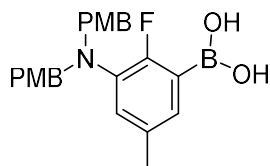


Etapas 1: 3-bromo-2-fluoro- *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina



[0766] Una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-metil-anilina (20,0 g, 98,02 mmol) e hidruro de sodio (19,6 g, 490,1 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (79,6 ml, 588,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante solución saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol. Después de la filtración, los sólidos se recolectaron y se lavaron con metanol para obtener 3-bromo-2-fluoro- *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (40 g, 90,0 mmol, 91,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 444,1 [M+H]⁺.

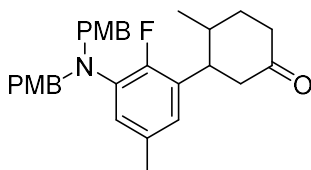
Etapas 2: Ácido (3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)borónico



[0767] En nitrógeno, una solución de borato de triisopropilo (44,01g, 234,01mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó por

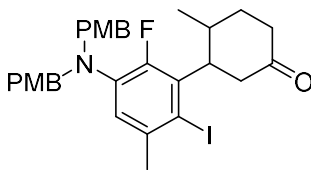
goteo 3-bromo-2-fluoro- *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (20,0 g, 46,8 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se agregó *n*-butillitio (2,5 M en hexano) (28 ml, 70,2 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío.

Etapa 3: 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona



[0768] En nitrógeno, el residuo de la etapa anterior, 4-metilciclohex-2-en-1-ona (5,1 g, 46,8 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (2,3 g, 4,68 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó solución saturada de fosfato de potasio (40 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona (11 g, 23,9 mmol, 51,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 476,3 [M+H]⁺.

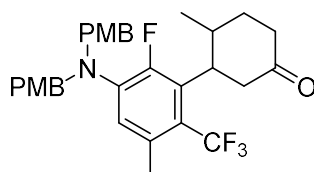
Etapa 4: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-metil-ciclohexanona



[0769] Una solución de 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona (25,0 g, 52,5 mmol) y *N*-yodosuccinimida (14,1 g, 63,0 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Luego se agregó ácido trifluoroacético (0,6 g, 5,2 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. La solución se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice

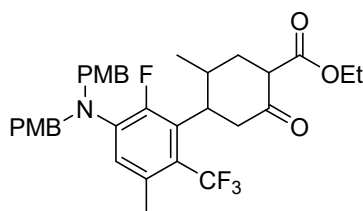
que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-metil-ciclohexanona (30 g, 49,8 mmol, 94,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 602,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona



[0770] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-metil-ciclohexanona (20,0 g, 33,2 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (31,9 g, 166,2 mmol) y yoduro cuproso (12,6 g, 66,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona (12 g, 22,0 mmol, 66,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 544,2 $[M+H]^+$.

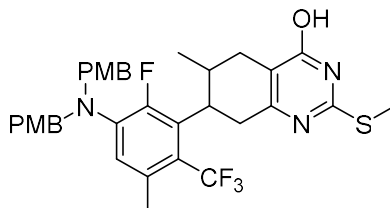
Etapa 6: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0771] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona (10,0 g, 18,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a -78 °C durante 3 minutos. Se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) (33 ml, 33 mmol) y se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Luego se agregó cianoformiato de etilo (4,1 g, 42,3 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con

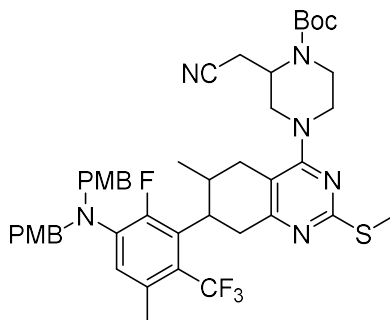
agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 616,3 $[M+H]^+$.

Etapa 7: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0772] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (20,0 g, 32,4 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (90,3 g, 324,8 mmol) y bicarbonato de sodio (54,5 g, 649,7 mmol) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (4/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (7 g, 10,9 mmol, 33,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 642,2 $[M+H]^+$.

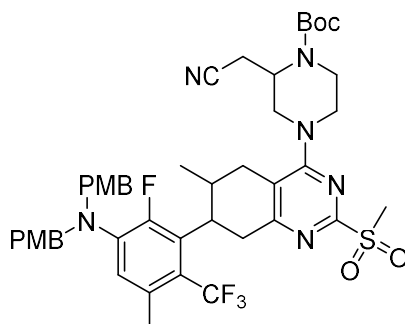
Etapa 8: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0773] Una solución de 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (7,2 g,

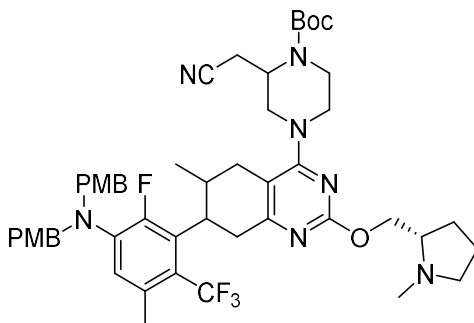
11,2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (5,7 g, 20,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (8,68 g, 67,3 mmol) en diclorometano (72 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (8,68 g, 67,3 mmol) y 2-piperazin-2-2-piperazin-2-ilacetónitrilo (2,8 g, 22,44 mmol) en 1,4-dioxano (72 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Luego se agregó di-*ter*-butildicarbonato (12,24 g, 56,1 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (8 g, 9,4 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 849,4 [M+H]⁺.

Etapa 9: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



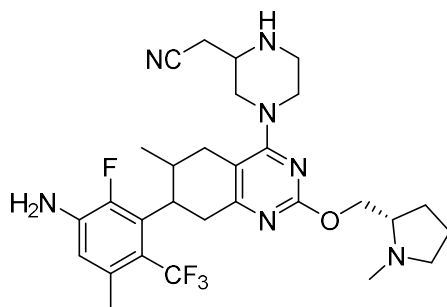
[0774] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (8,0 g, 9,42 mmol) y peroximonosulfato de potasio (17,3 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y agua (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío, la reacción se inactivó mediante sulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo blanco. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 881,4 [M+H]⁺.

Etapa 10: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



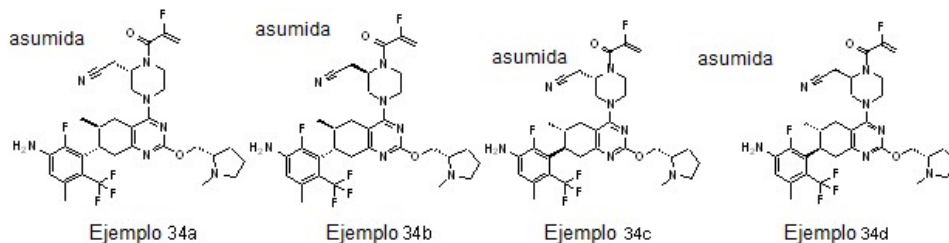
[0775] Una solución de hidruro de sodio (1,82 g, 45,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y *N*-metil-1-prolinol (2,09 g, 18,1 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (8,0 g, 9,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (7/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (5 g, 5,4 mmol, 60,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 916,5 $[M+H]^+$.

Etapa 11: 2-[4-[7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo



[0776] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 2,1 mmol) en ácido trifluoroacético (24,89 g, 218,3 mmol) se agitó a 40 °C durante 7 minutos. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua(2:3) para obtener 2-[4-[7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (1 g, 1,7 mmol, 79,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 576,3 [M+H]⁺.

Etapa 12: 2-((*R*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloyl)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 34a**); 2-((*R*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloyl)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 34b**); 2-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloyl)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 34c**); y 2-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloyl)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 34d**)



[0777] Una solución de 2-[4-[7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (1,9 g, 3,3 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (297,2 mg, 3,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,28g, 9,9 mmol) en diclorometano (38 ml) se agitó a 25 °C. Luego se agregó HATU (1,38 g, 3,6 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1,1 g de sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna Xselect CSH OBD 30*150mm, 5um; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; gradiente:18 de B a 42 de B en 8 min; 254/220 nm; RT1:6,67; para obtener 600 mg de producto. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0778] Ejemplo 34a: 2-((R)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetonitrilo (61 mg, 0,09 mmol, 2,9 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,45 – 5,13 (m, 2H), 4,80 (brs, 1H), 4,21 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 3,27 – 3,17 (m, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,97 – 2,84 (m, 4H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 7H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,72 – 1,50 (m, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 648,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm 3um; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,884 min; (pico más rápido).

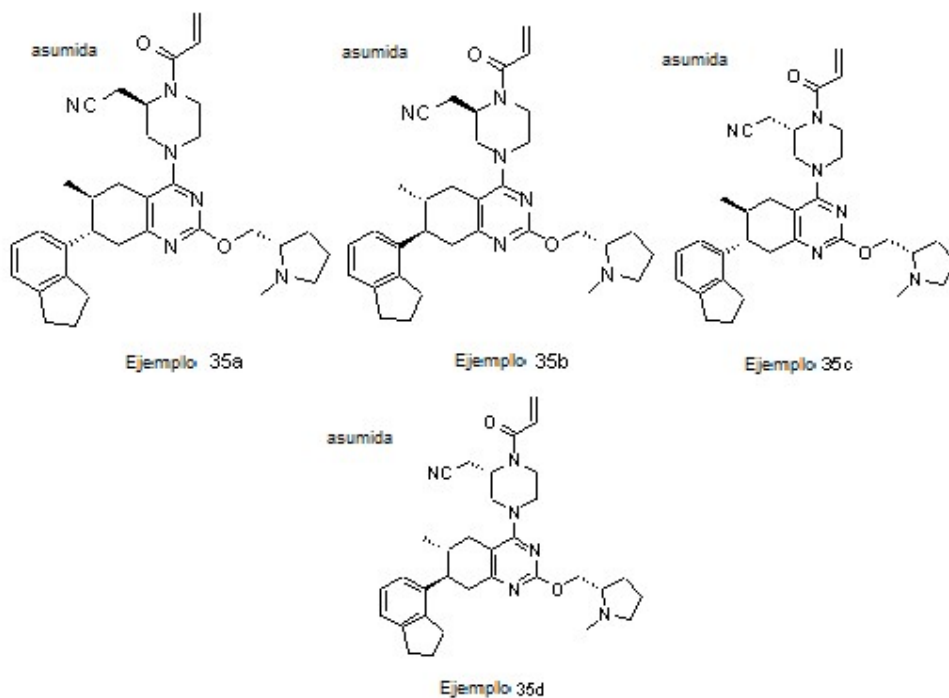
[0779] Ejemplo 34b: 2-((R)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetonitrilo (54,6 mg, 0,08 mmol, 2,6 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,43 – 5,19 (m, 2H), 4,76 (brs, 1H), 4,22 (dd, *J* = 10,8, 5,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 3H), 3,81 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,09 – 2,75 (m, 6H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,45 – 2,10 (m, 9H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,73 – 1,48 (m, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 648,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm 3um; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,272 min; (pico más lento).

[0780] Ejemplo 34c: 2-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-

tetrahydroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperazin-2-il)acetonitrilo (76,3 mg, 0,1 mmol, 3,6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,46 – 5,13 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,23 (dd, $J = 10,8$, 5,0 Hz, 1H), 4,13 – 3,93 (m, 3H), 3,81 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,45 – 3,40 (m, 1H), 3,31 – 3,257 (m, 1H), 3,21 – 2,77 (m, 7H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,12 (m, 9H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,73 – 1,51 (m, 3H), 0,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 648,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 mm, 3 μm ; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=60:40, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,489 min; (pico más rápido).

[0781] Ejemplo 34d: 2-((S)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperazin-2-il)acetonitrilo (85,2 mg, 0,1 mmol, 4 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,57 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,45 – 5,13 (m, 2H), 4,80 (brs, 1H), 4,24 (dd, $J = 10,7$, 4,8 Hz, 1H), 4,04 – 3,78 (m, 4H), 3,41 – 3,03 (m, 5H), 2,97 – 2,69 (m, 6H), 2,36 – 2,09 (m, 9H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,73 – 1,50 (m, 3H), 0,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 648,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 mm, 3 μm ; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=60:40, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 3,293 min; (pico más lento).

Ejemplos 35a, 35b, 35c y 35d

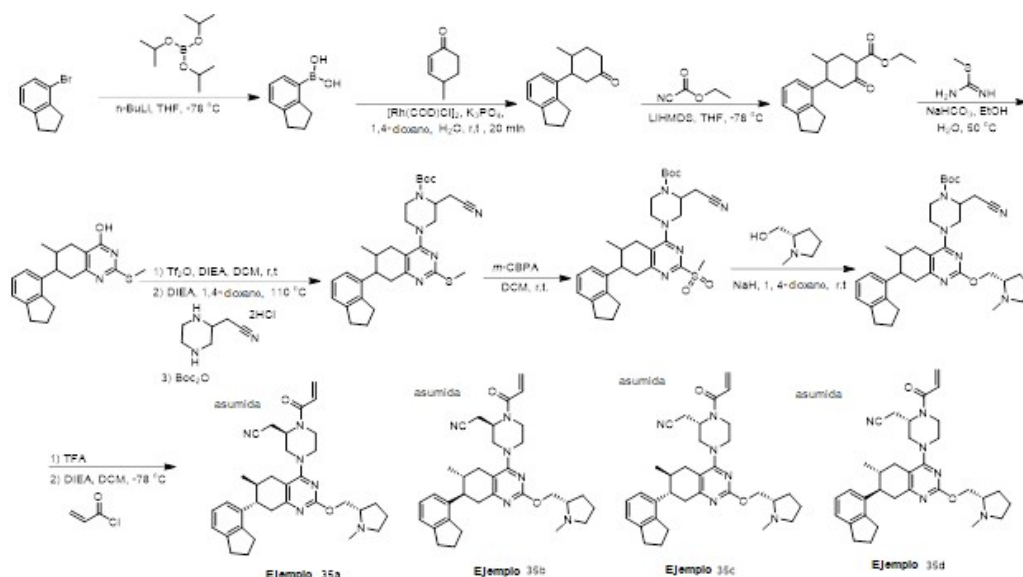


2-((R)-1-acriloil-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 35a); y

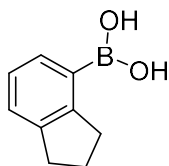
2-((R)-1-acriloil-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 35b); y

2-((S)-1-acriloil-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 35c); y

2-((S)-1-acriloil-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 35d)

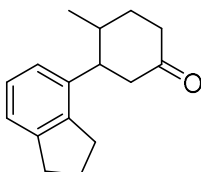


Etapas 1: ácido indan-4-ilborónico



[0782] En nitrógeno, una solución de 4-bromoindano (5,0 g, 25,3 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó por goteo borato de triisopropilo (23,86 g, 126,8 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se agregó n-butilitio (2,5 M en hexano) (15 ml, 38,0 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (9/1) para obtener ácido indan-4-ilborónico (2,7 g, 16,6 mmol, 65,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 161,1 [M-H]⁻.

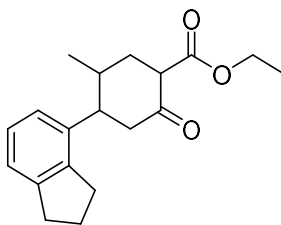
Etapas 2: 3-indan-4-il-4-metil-ciclohexanona



[0783] En nitrógeno, una solución de ácido indan-4-ilborónico (5,0 g, 30,8 mmol), 4-metilciclohex-2-en-1-ona (6,8 g, 61,7 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,52 g, 3,0 mmol) y fosfato de potasio (19,6 g, 92,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y

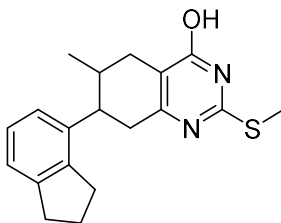
agua (10 ml) se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-indan-4-il-4-metil-ciclohexanona (4 g, 17,5 mmol, 56,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 229,2 $[M+H]^+$.

Etapas 3: etil 4-indan-4-il-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0784] En nitrógeno, una solución de 3-indan-4-il-4-metil-ciclohexanona (3,6 g, 15,7mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a -78 °C durante 2 minutos. Luego se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio(1 M en THF) (31 ml, 31 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Luego se agregó cianoformiato de etilo (3,5 g, 36,26 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (9/1) para obtener etil 4-indan-4-il-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (4 g, 13,3 mmol, 84,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 301,2 $[M+H]^+$.

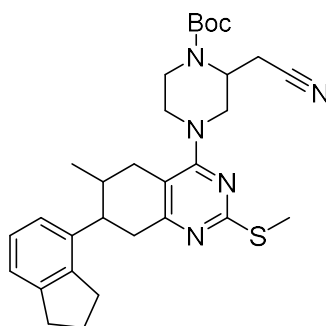
Etapas 4: 7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0785] Una solución de etil 4-indan-4-il-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (4,0 g, 13,3 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (37,1 g, 133,1 mmol) y bicarbonato de sodio (22,3 g, 266,3 mmol) en etanol (40 ml) y agua (8 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con

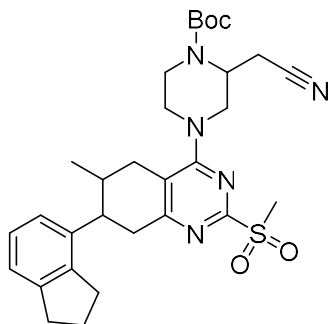
diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (7/3) para obtener 7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2 g, 6,12 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 327,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil 2-(cianometil)-4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



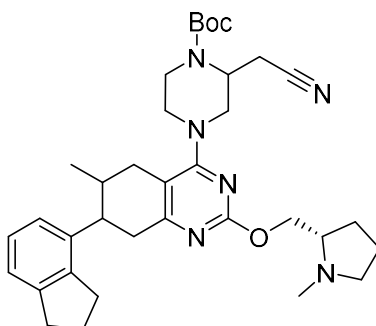
[0786] Una solución de 7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (2,0 g, 6,1 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (3,11g, 11,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,95 g, 30,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (3,9 g, 30,6 mmol) y 2-piperazin-2-ilacetronitrilo (1,5 g, 12,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 110 °C durante 2 horas. Luego se agregó di-*ter*-butildicarbonato (5,3 g, 24,5 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil 2-(cianometil)-4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,5 g, 4,6 mmol, 76,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 534,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: *ter*-butil 2-(cianometil)-4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0787] Una solución de *ter*-butil 2-(cianometil)-4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,5 g, 4,6 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,61 g, 9,3 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó mediante solución saturada de sulfito de sodio, se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener *ter*-butil 2-(cianometil)-4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,6 g, 2,8 mmol, 60,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 566,3 $[M+H]^+$.

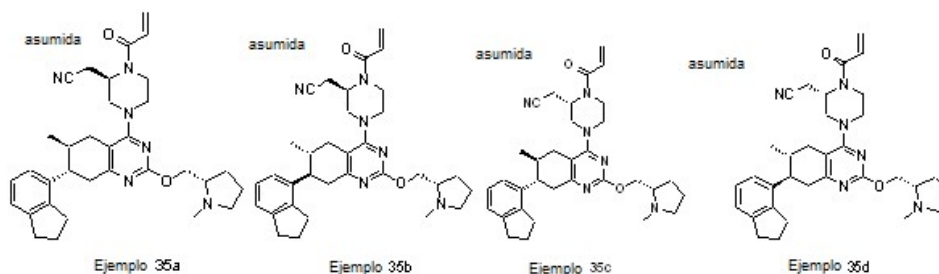
Etap 7: *ter*-butil 2-(cianometil)-4-[7-indan-4-il-6-metil-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0788] Una solución de *N*-metil-1-prolinol (0,65 g, 5,6 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (0,4 g, 11,3 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 2-(cianometil)-4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,6 g, 2,8 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se ajustó a pH 8 con solución saturada de cloruro de amonio. El solvente se diluyó con agua, se extrajo

con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil 2-(cianometil)-4-[7-indan-4-il-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,1 g, 1,8 mmol, 64,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 601,4 $[M+H]^+$

Etapa 8: 2-((*R*)-1-acriloil-4-((*6S,7S*)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 35a**); 2-((*R*)-1-acriloil-4-((*6R,7R*)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 35b**); 2-((*S*)-1-acriloil-4-((*6S,7S*)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 35c**); y 2-((*S*)-1-acriloil-4-((*6R,7R*)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 35d**)



[0789] Una solución de *ter*-butil 2-(cianometil)-4-[7-indan-4-il-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 1,6 mmol) y ácido trifluoroacético (3,8 g, 33,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25°C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano (10 ml). Luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (2,1 g, 16,6 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1 g de sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm, 5μm; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 41 de B a

71 de B en 7 min; 254 nm; RT1:6,11) para obtener 250 mg de sólido blanco como una mezcla de cuatro isómeros. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna CHIRALPAK IC-3, fase móvil: (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; Detector, UV 254 nm) y (columna CHIRAL Cellulose-SB fase móvil: MtBE(0,1 % de DEA):IPA=80:20; Detector, UV 254 nm.) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0790] Ejemplo 35a: 2-((R)-1-acrilolil-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (23,7 mg, 0,042 mmol, 2,6 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,20 – 6,99 (m, 3H), 6,98 – 6,74 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 5,00 – 4,80 (m, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 2H), 3,93 – 3,74 (m, 2H), 3,70 – 3,55 (m, 1H), 3,30 – 3,10 (m, 2H), 2,99 – 2,63 (m, 12H), 2,32 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,83 (m, 4H), 1,73 – 1,48 (m, 3H), 0,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 555,3 [M+H]⁺.

HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm, 3μm; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1) (0,1 % de DEA): EtOH=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,967 min; (pico más rápido).

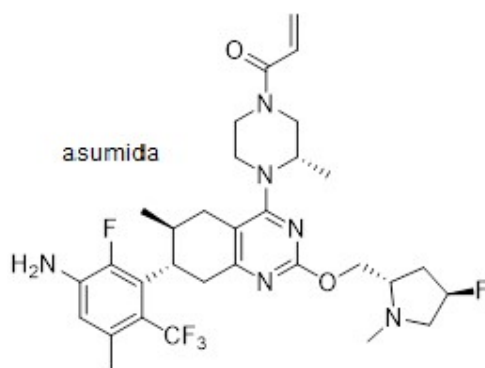
[0791] Ejemplo 35b: 2-((R)-1-acrilolil-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (20,6 mg, 0,036 mmol, 2,2 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,20 – 6,95 (m, 3H), 6,94 – 6,76 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,3 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,95 – 4,78 (m, 1H), 4,53 – 3,86 (m, 4H), 3,81 – 3,61 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 3,19 – 2,58 (m, 14H), 2,44 – 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 – 1,81 (m, 5H), 1,72 – 1,47 (m, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 555,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3μm; detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA):IPA=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención:2,972 min; (pico más lento).

[0792] Ejemplo 35c: 2-((S)-1-acrilolil-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (20,3 mg, 0,036 mmol, 2,2 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz,

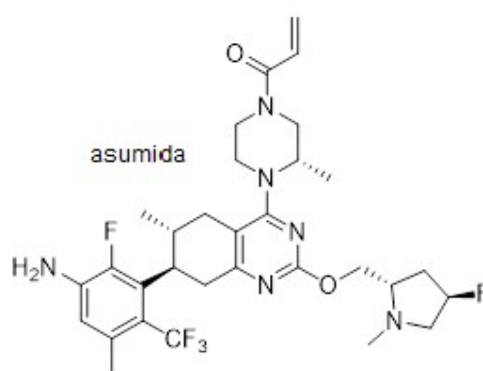
DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 7,18 – 6,97 (m, 3H), 6,93 – 6,76 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 4,95 – 4,78 (m, 1H), 4,48 – 3,63 (m, 5H), 3,51 – 3,35 (m, 1H), 3,25 – 2,58 (m, 14H), 2,41 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 – 1,79 (m, 5H), 1,72 – 1,45 (m, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 555,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; MtBE(0,1 % de DEA):IPA=80:20, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,480 min; (pico más rápido).

[0793] Ejemplo 35d: 2-(((S)-1-acriloil-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (23,1 mg, 0,041 mmol, 2,5 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 7,20 – 7,01 (m, 3H), 6,97 – 6,77 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,3 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 4,98 – 4,78 (m, 1H), 4,47 – 4,31 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 4,08 – 3,93 (m, 2H), 3,92 – 3,72 (m, 2H), 3,70 – 3,51 (m, 1H), 3,29 – 3,10 (m, 2H), 3,01 – 2,63 (m, 12H), 2,31 (s, 3H), 2,16 – 2,13 (m, 1H), 2,04 – 1,82 (m, 4H), 1,70 – 1,47 (m, 3H), 0,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 555,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex: DCM=3:1) (0,1 % de DEA): EtOH=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 3,610 min; (pico más lento).

Ejemplos 36a y 36b



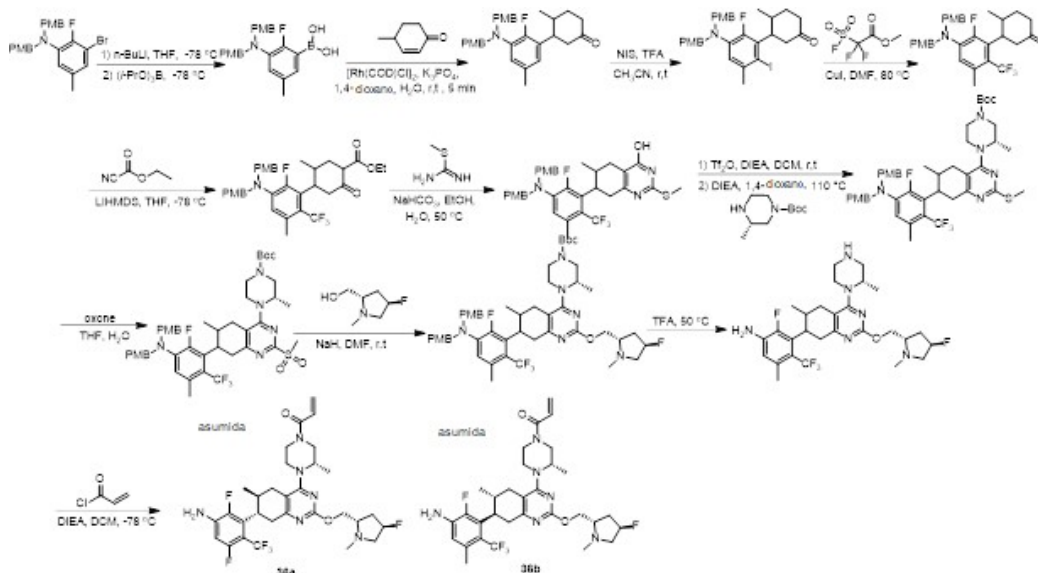
Ejemplo 36a



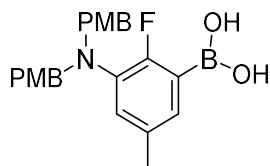
Ejemplo 36b

1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 36a); y

1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 36b)

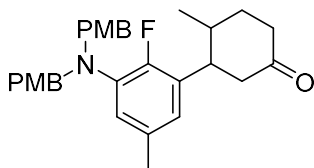


Etapas: 1: Ácido 3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)borónico



[0794] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-2-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (20,0 g, 46,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó por goteo n-butillitio (2,5 M en hexano) (28 ml, 70,2 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se agregó borato de triisopropilo (44,0 g, 234,0 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío.

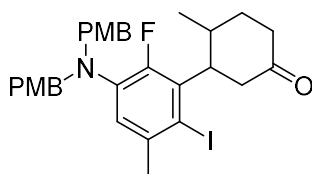
Etapas: 2: 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona



[0795] En nitrógeno, el residuo de la etapa anterior, 4-metilciclohex-2-en-1-ona (5,1 g, 46,8 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (2,3 g, 4,68 mmol) en 1,4-

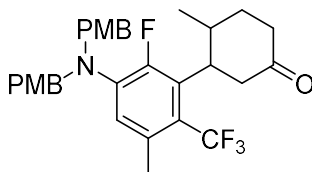
dioxano (200 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó solución saturada de fosfato de potasio (40 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona (11 g, 23,9 mmol, 51,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 476,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-metil-ciclohexanona



[0796] Una solución de 3-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-4-metilciclohexan-1-ona (25,0 g, 52,5 mmol) y *N*-yodosuccinimida (14,1 g, 63,0 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Luego se agregó ácido trifluoroacético (0,6 g, 5,2 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. La solución se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-metil-ciclohexanona (30 g, 49,8 mmol, 94,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 602,1 $[M+H]^+$.

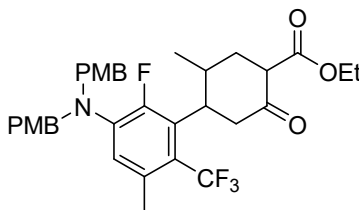
Etapa 4: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona



[0797] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-metil-ciclohexanona (20,0 g, 33,2 mmol), metil 2,2-difluoro-2-

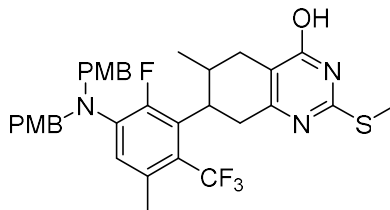
(fluorosulfonil)acetato (31,9 g, 166,2 mmol) y yoduro cuproso (12,6 g, 66,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona (12 g, 22,0 mmol, 66,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 544,2 $[M+H]^+$.

Etapas 5: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0798] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona (10,0 g, 18,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a -78 °C durante 3 minutos. Se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) (33 ml, 33 mmol) y se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Luego se agregó cianoformiato de etilo (4,1 g, 42,3 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 616,3 $[M+H]^+$.

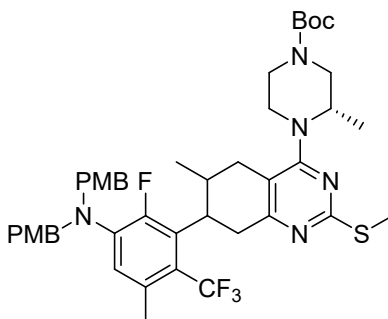
Etapas 6: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0799] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (20,0 g, 32,4 mmol), sulfato

de 2-metil-2-tiopseudourea (90,3 g, 324,8 mmol) y bicarbonato de sodio (54,5 g, 649,7 mmol) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (4/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (7 g, 10,9 mmol, 33,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 642,2 $[M+H]^+$.

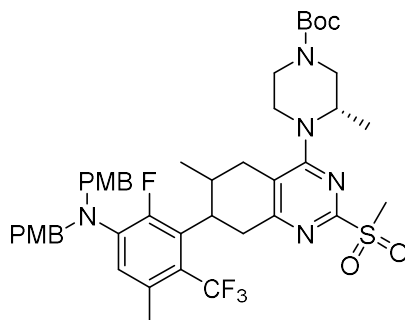
Etapa 7: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0800] Una solución de 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (4,4 g, 6,8 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (4,4 g, 34,2 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (3,4 g, 12,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (4,42 g, 34,2 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (2,7 g, 13,7 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (85/15) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (3,5 g,

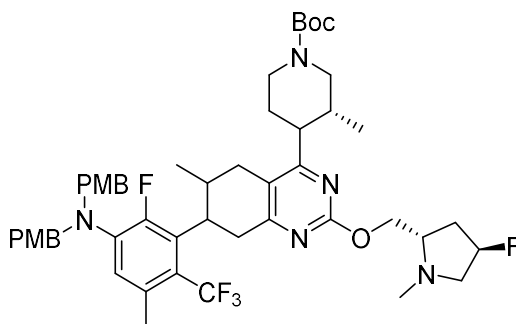
4,2 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 824,4 $[M+H]^+$.

Etapla 8: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0801] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (3,5 g, 4,2 mmol) y peroximonosulfato de potasio (7,8 g, 12,7 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) y agua (17,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante solución saturada de sulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 856,4 $[M+H]^+$.

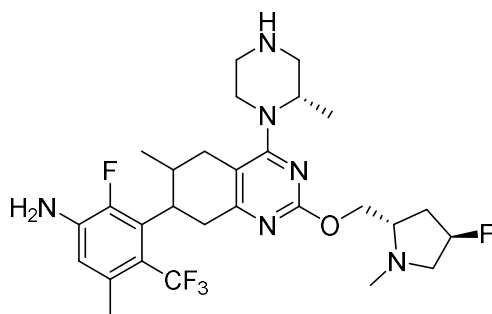
Etapla 9: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0802] Una solución de hidruro de sodio (0,5 g, 13,6 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (0,7 g, 5,4 mmol) en DMF

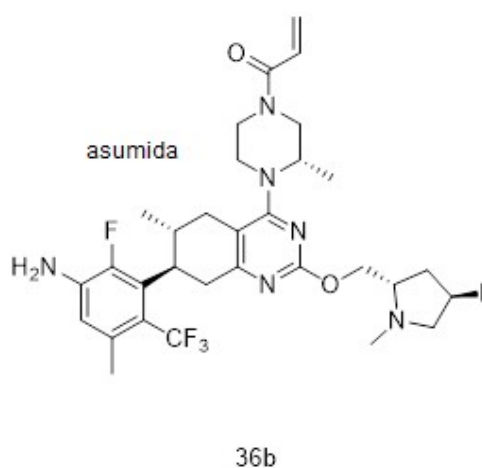
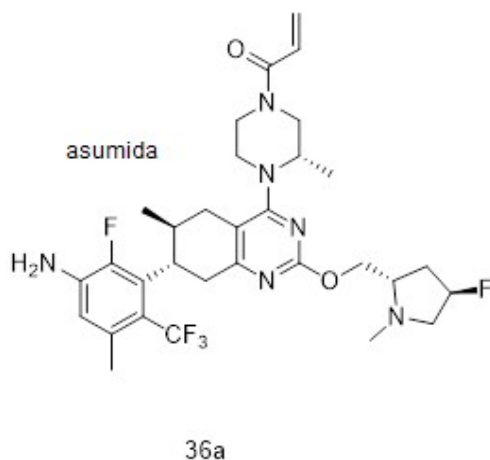
(26 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,6 g, 2,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,2 g, 1,3 mmol, 48,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 908,5 [M+H]⁺.

Etapas 10: 2-fluoro-3-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-4-[[*(2S)*]-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-5-metil-4-(trifluorometil)anilina



[0803] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,2 g, 1,3 mmol) en ácido trifluoroacético (3,0 g, 26,4 mmol) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua (2:3) para obtener 2-fluoro-3-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-4-[[*(2S)*]-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (0,6 g, 1,1 mmol, 89,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 569,3 [M+H]⁺.

Etapa 11: 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 36a**); y 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 36b**)

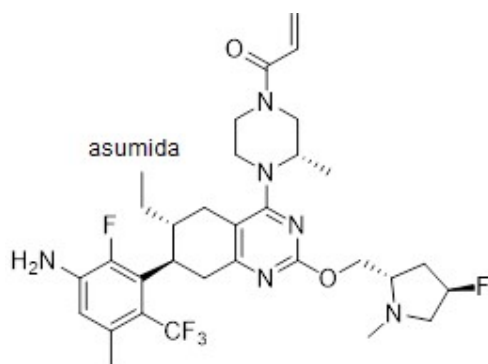
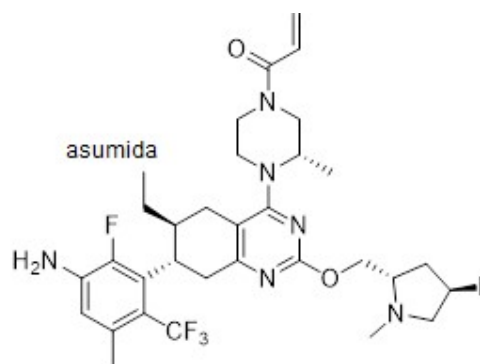


[0804] Una solución de 2-fluoro-3-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (0,65 g, 1,1 mmol), ácido acrílico (0,08 g, 1,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,44g, 3,43mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó HATU (434,6 mg, 1,1 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez que se completó, el solvente se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 350 mg de sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm, 5µm; Fase móvil A: agua (10MMOL/L de NH₄HCO₃), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; gradiente:40 de B a 70 de B en 7 min; 254 nm; RT1:5,77) para obtener 120 mg del producto crudo como una mezcla de dos isómeros. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna: CHIRALPAK IE-3 4,6*50mm 3µm; fase móvil Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50; velocidad de flujo:1 ml/min; gradiente: mantenimiento de 20 % de B

durante 13 min; 220/254 nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

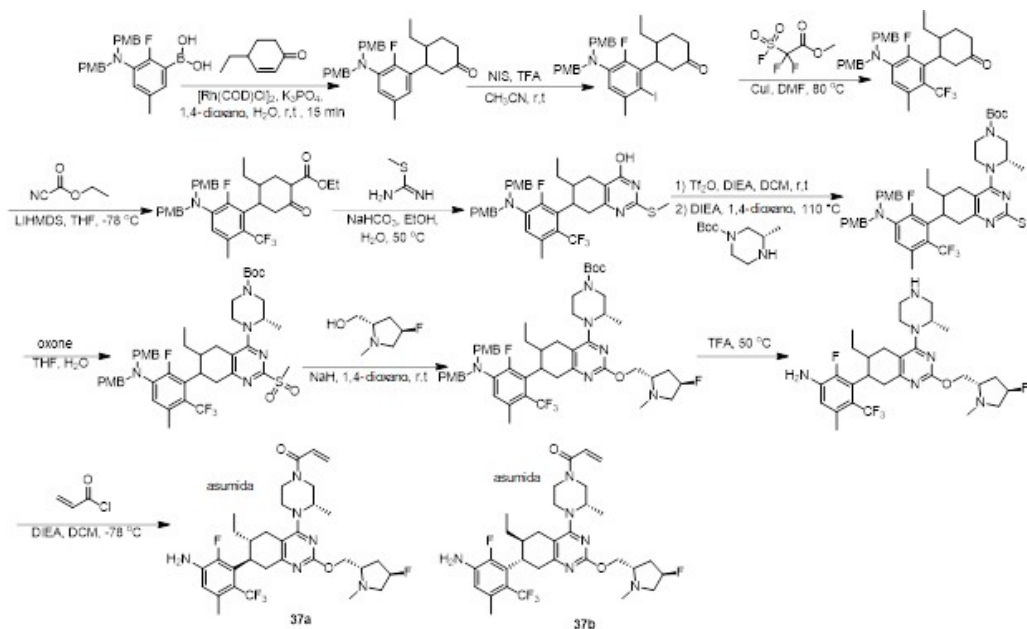
[0805] Ejemplo 36a: 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (41,9 mg, 0,06 mmol, 5,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,95 – 6,73 (m, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,85 – 5,66 (m, 3H), 5,16 (d, J = 56,0 Hz, 1H), 4,37 – 3,98 (m, 4H), 3,74 (dd, J = 74,8, 13,6 Hz, 1H), 3,53 – 3,34 (m, 3H), 3,31 – 3,29 (m, 1H), 3,28 – 3,03 (m, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 3H), 2,59 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,48 – 2,00 (m, 10H), 1,97 – 1,74 (m, 1H), 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 623,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3 μm ; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 2,058 min; (pico más lento).

[0806] Ejemplo 36b: 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (50,1 mg, 0,08 mmol, 7 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,93 – 6,73 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,22 – 6,10 (m, 1H), 5,87 – 5,67 (m, 3H), 5,17 (d, J = 56,1 Hz, 1H), 4,44 – 4,02 (m, 5H), 3,99 – 3,76 (m, 2H), 3,54 – 3,36 (m, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,21 – 3,04 (m, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 3H), 2,45 – 2,26 (m, 8H), 2,25 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,74 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 623,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3 μm ; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 1,606 min; (pico más rápido).

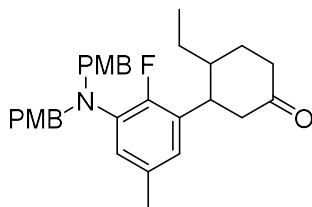
Ejemplos 37a y 37b**Ejemplo 37a****Ejemplo 37b**

1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 37a); y

1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 37b)

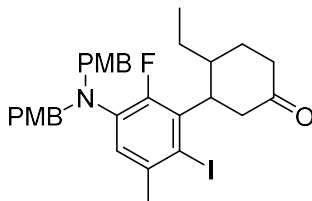


Etapa 1: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-4-etil-ciclohexanona



[0807] En nitrógeno, una solución de ácido [3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]borónico (20,0 g, 48,87 mmol), 4-etilciclohex-2-en-1-ona (6,07 g, 48,87 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (1,2 g, 2,44 mmol) y fosfato de potasio (31,1 g, 146,61 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-4-etil-ciclohexanona (10 g, 20,4 mmol, 41,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): 490,3 $[M+H]^+$.

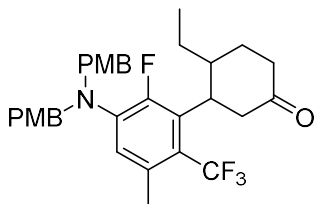
Etapa 2: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-etil-ciclohexanona



[0808] Una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-4-etil-ciclohexanona (10,0 g, 20,42 mmol) y N-yodosuccinimida (5,5 g, 24,51 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Luego se agregó ácido trifluoroacético (0,2 g, 2,04 mmol) y se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-

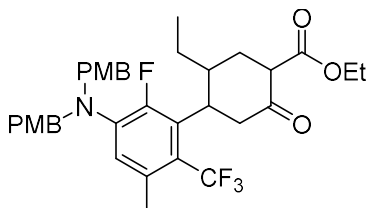
4-etil-ciclohexanona (9 g, 14,62 mmol, 71,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 616,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-etil-ciclohexanona



[0809] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-4-etil-ciclohexanona (9,0 g, 14,62 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (14,04g, 73,11mmol) y yoduro cuproso (5,5 g, 29,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (90 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-etil-ciclohexanona (5 g, 8,96 mmol, 61,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 558,2 $[M+H]^+$.

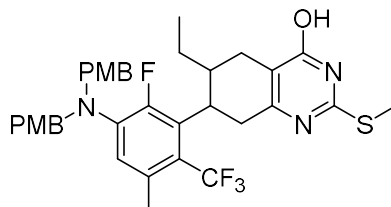
Etapa 4: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-etil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0810] En nitrógeno, a una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-etil-ciclohexanona (5,0 g, 8,97 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio(1 M en THF) (13,4 ml, 13,45 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (1,5 g, 15,24 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el

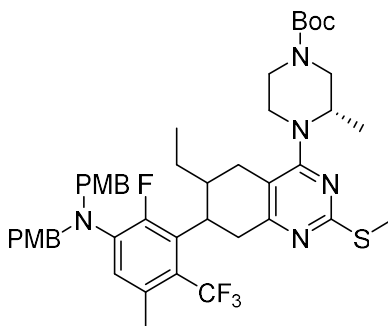
producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 630,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



[0811] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-etil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (5,0 g, 7,94 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (22,0 g, 79,41 mmol) y bicarbonato de sodio (13,3 g, 158,81 mmol) en etanol (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (4/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,5 g, 2,28 mmol, 28,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 656,2 $[M+H]^+$.

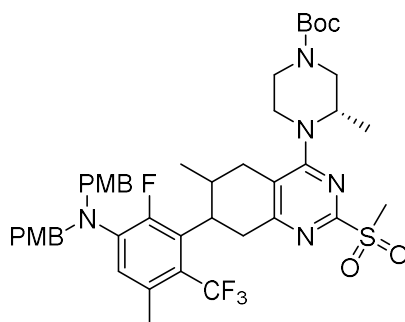
Etapa 6: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0812] Una solución de 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (1,5 g, 2,29 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 g, 11,44 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (1,1 g, 4,12 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a 25 °C

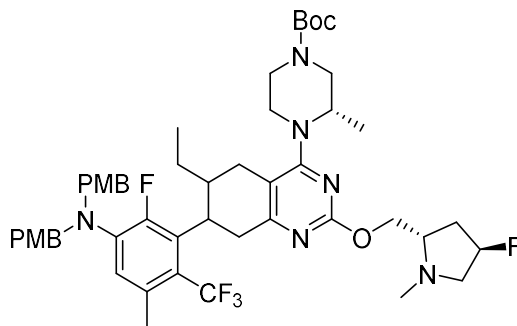
durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 g, 11,44 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (0,9 g, 4,57 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (85/15) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,3 g, 1,55 mmol, 67,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 838,4 [M+H]⁺.

Etapa 7: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-6-etil-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



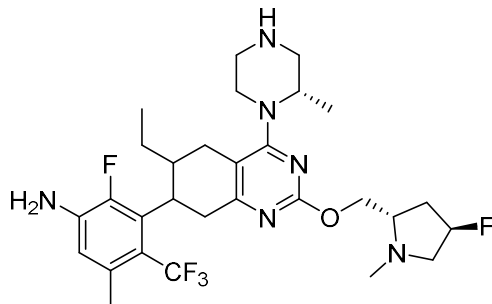
[0813] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (3,5 g, 4,2 mmol) y peroximonosulfato de potasio (7,8 g, 12,7 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) y agua (17,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante solución saturada de sulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 870,4 [M+H]⁺.

Etapa 8: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0814] Una solución de hidruro de sodio (0,3 g, 7,47 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (0,4g, 2,99mmol) en 1,4-dioxano (12,79 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-metilsulfonyl-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,3 g, 1,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,8 g, 0,86 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 923,5 [M+H]⁺.

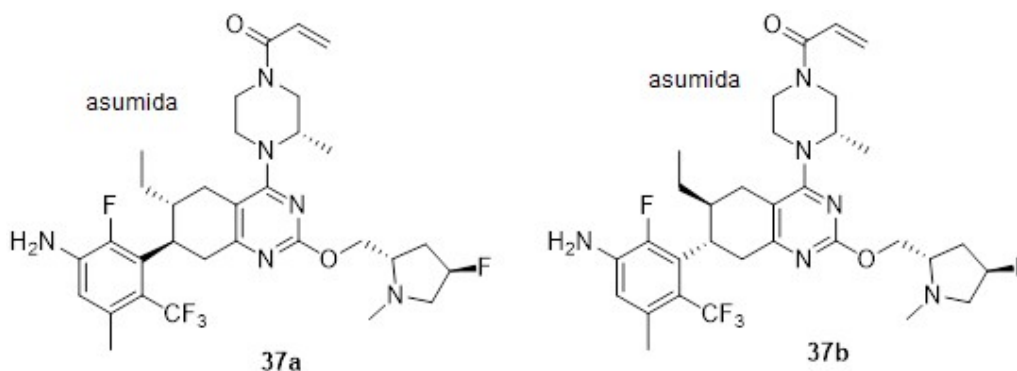
Etapas 9: 3-[6-etil-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina



[0815] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,8 g, 0,87

mmol) en ácido trifluoroacético (1,9 g, 17,33 mmol) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua (1:1) para obtener 3-[6-etil-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (0,3 g, 0,51 mmol, 59,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 583,3 [M+H]⁺

Etapa 10: 1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 37a**) y 1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 37b**)



[0816] Una solución de 3-[6-etil-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (0,3 g, 0,48 mmol), ácido acrílico (0,03 g, 0,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 g, 1,44 mmol) en diclorometano (2,8 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó HATU (182,7 mg, 0,48 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez que se completó, el solvente se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 110 mg del producto crudo. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna: CHIRALPAK Cellulose-SB4,6*100mm, 3μm; fase móvil Hex (0,1 % de DEA):IPA=70:30; velocidad de flujo:1

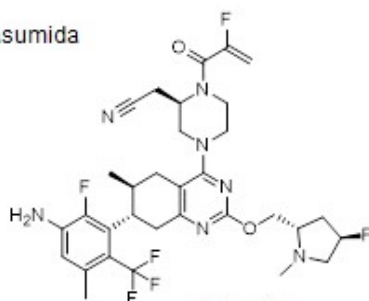
ml/min; RT1:3,785; RT2:5,481) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de compuestos del título se asignó de manera arbitraria.

[0817] Ejemplo 37a: 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (31,6 mg, 0,049 mmol, 10,3 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,92 – 6,75 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,1 – 6,12 (m, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 3H), 5,17 (d, *J* = 56,2 Hz, 1H), 4,41 – 3,82 (m, 6H), 3,50 – 3,36 (m, 2H), 3,20 – 3,04 (m, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,41 – 2,23 (m, 8H), 2,17 – 1,77 (m, 3H), 1,29 – 1,18 (m, 4H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,87 – 0,82 (m, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 637,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3,0um; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA):IPA=70:30; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 3,785 min; (pico más rápido).

[0818] Ejemplo 37b: 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-etil-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (31,3 mg, 0,049 mmol, 10,2 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,87 – 6,75 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,19 – 6,14 (m, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 3H), 5,26 – 5,08 (m, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 4H), 4,08 – 3,82 (m, 1H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,27 – 3,08 (m, 2H), 2,97 – 2,84 (m, 3H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,32 – 2,27 (m, 4H), 2,17 – 1,75 (m, 4H), 1,29 – 1,13 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 4H), 0,84 – 0,82 (m, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 637,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3,0um; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA):IPA=70:30; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 5,481 min; (pico más lento).

Ejemplos 38a, 38b, 38c y 38d

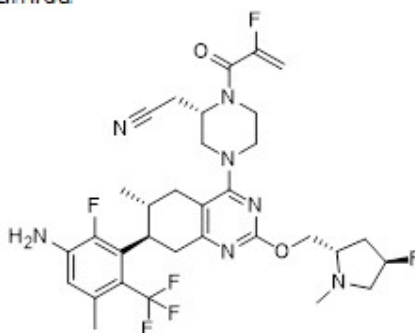
asumida



Ejemplo 38a

2-((R)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 38a); y

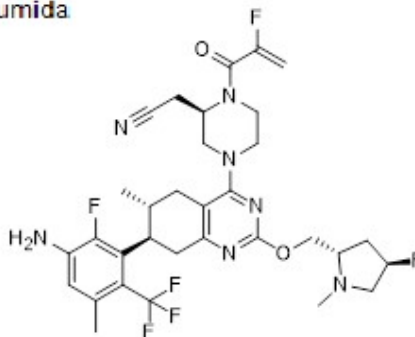
asumida



Ejemplo 38b

2-((S)-4-(((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 38b); y

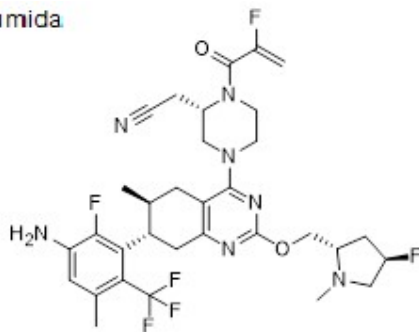
asumida



Ejemplo 38c

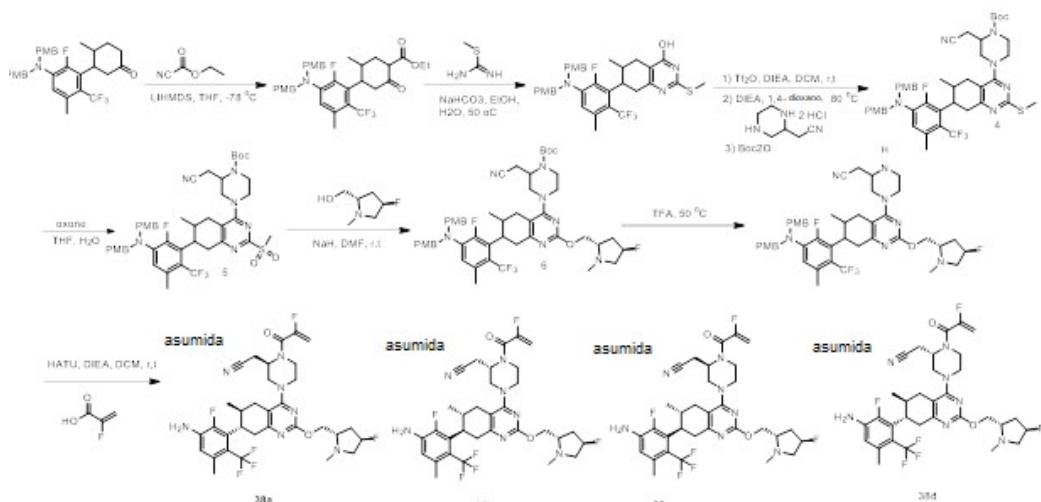
2-((R)-4-(((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 38c); y

asumida

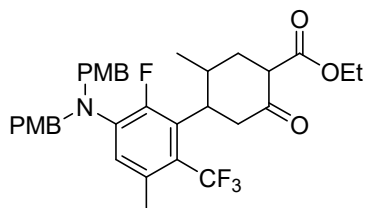


Ejemplo 38d

2-((S)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 38d)



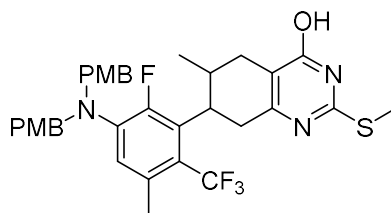
Etap 1: etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0819] En nitrógeno, una solución de 3-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-4-metil-ciclohexanona (10,0 g, 18,4 mmol) en

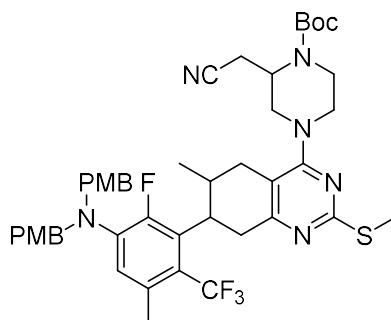
tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a -78 °C durante 3 minutos. Se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) (33 ml, 33 mmol) y se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Luego se agregó cianoformiato de etilo (4,1 g, 42,3 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 616,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



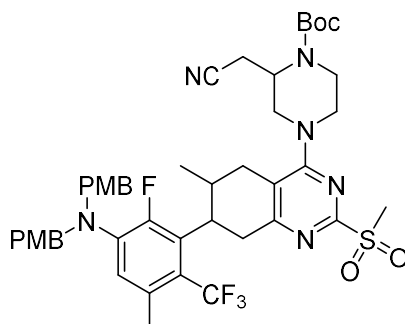
[0820] Una solución de etil 4-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (20,0 g, 32,4 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (90,3 g, 324,8 mmol) y bicarbonato de sodio (54,5 g, 649,7 mmol) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/acetato de etilo (4/1) para obtener 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (7 g, 10,9 mmol, 33,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 642,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0821] Una solución de 7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (7,2 g, 11,2 mmol), anhídrido trifluorometansulfónico (5,7 g, 20,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (8,6 g, 67,3 mmol) en diclorometano (72 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *N,N*-diisopropiletilamina (8,6 g, 67,3 mmol) y 2-piperazin-2-2-piperazin-2-ilacetónitrilo (2,8 g, 22,44mmol) en 1,4-dioxano (72 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Luego se agregó di-*ter*-butildicarbonato (12,2 g, 56,1 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (8 g, 9,4 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 849,4 [M+H]⁺.

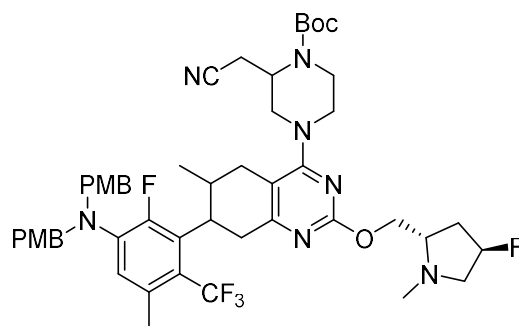
Etapas 4: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0822] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-

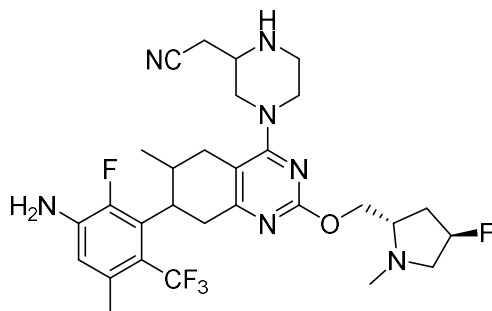
2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (8,0 g, 9,42 mmol) y peroximonosulfato de potasio (17,3 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y agua (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío, la reacción se inactivó mediante sulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo blanco. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 881,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



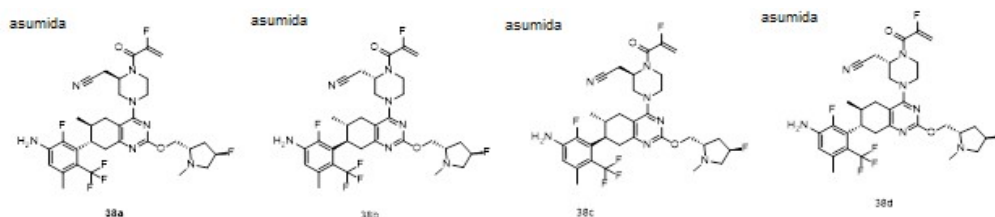
[0823] Una solución de hidruro de sodio (1,1 g, 28,38 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y [*(2S,4R)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (1,5 g, 11,35 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (5,0 g, 5,68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (7/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (2,8 g, 2,99 mmol, 52,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 934,5 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 2-(4-(7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0824] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (2,8g, 3mmol) en ácido trifluoroacético (34,17g, 299,77mmol) se agitó a 50 °C durante 7 minutos. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua(2:3) para obtener 2-[4-[7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (1,2 g, 2,0 mmol, 67,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 594,3 [M+H]⁺.

Etapa 7: 2-((*R*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 38a**); y 2-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 38b**); y 2-((*R*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 38c**); y 2-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 38d**)



[0825] Una solución de 2-[4-[7-[3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (1,2 g, 2,02 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (182,0 mg, 2,02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 g, 6,06 mmol) en diclorometano (12 ml) se agitó a 25 °C. Luego se agregó HATU (0,8 g, 2,22 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 500 mg de sólido. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

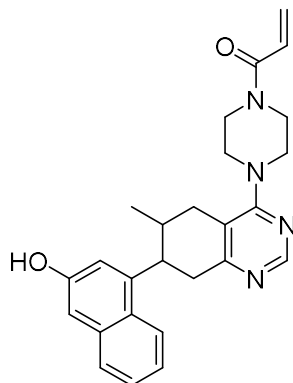
[0826] Ejemplo 38a: 2-((R)-4-(((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililo)piperazin-2-il)acetonitrilo (49,6 mg, 0,074 mmol, 3,7 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,40 – 5,35 (m, 3H), 4,84 (brs, 1H), 4,33 – 4,10 (m, 2H), 3,94 – 3,82 (m, 3H), 3,49 – 3,41 (m, 3H), 3,25 – 3,05 (m, 3H), 3,01 – 2,66 (m, 6H), 2,44 – 2,17 (m, 8H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,95 – 1,73 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 666,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3 um; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de IPamina): EtOH=90:10 velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 3,658 min; (pico más rápido).

[0827] Ejemplo 38b: 2-((S)-4-(((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililo)piperazin-2-il)acetonitrilo (43,4 mg, 0,065 mmol, 3,2 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,46 – 5,06 (m, 3H), 4,79 (brs, 1H), 4,27 –

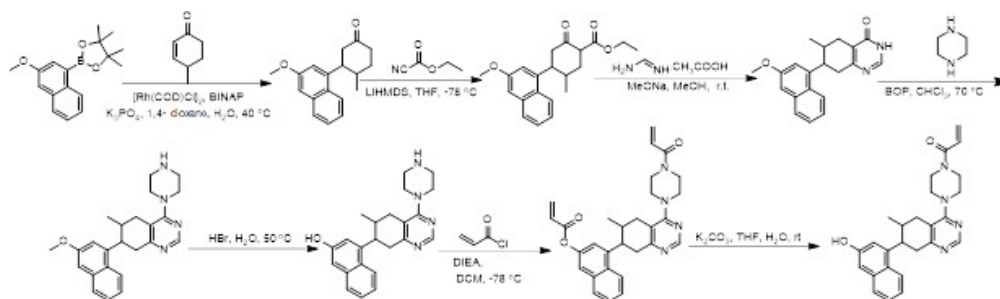
4,26 (m, 1H), 4,13 (dd, $J = 11,0, 5,4$ Hz, 1H), 3,98 – 3,75 (m, 3H), 3,61 – 3,36 (m, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,14 – 2,90 (m, 4H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,46 – 2,19 (m, 8H), 2,17 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,73 (m, 1H), 0,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 666,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de IPamina): EtOH=90:10 velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 3,185 min; (pico más lento).

[0828] Ejemplo 38c: 2-((R)-4-((6R,7R)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (39,2 mg, 0,058 mmol, 2,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,47 – 5,06 (m, 3H), 4,72 (brs, 1H), 4,30 (dd, $J = 11,1, 4,7$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 10,9, 5,4$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 22,7, 13,3$ Hz, 3H), 3,59 – 3,40 (m, 3H), 3,29 – 3,04 (m, 3H), 2,98 – 2,72 (m, 6H), 2,46 – 2,27 (m, 8H), 2,24 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,76 (m, 1H), 0,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 666,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=90:10, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 3,421 min; (pico más rápido).

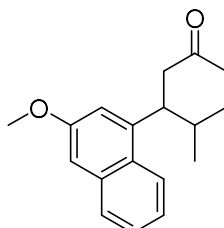
[0829] Ejemplo 38d: 2-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (49,2 mg, 0,073 mmol, 3,7 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,48 – 5,03 (m, 3H), 4,78 (brs, 1H), 4,26 (dd, $J = 11,0, 4,8$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 11,0, 5,4$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,52 – 3,25 (m, 5H), 3,22 – 2,79 (m, 7H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,44 – 2,25 (m, 8H), 2,20 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,72 (m, 1H), 0,83 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 666,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de IPamina): EtOH=90:10 velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 4,292; (pico más lento).

Ejemplo 39

1-(4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



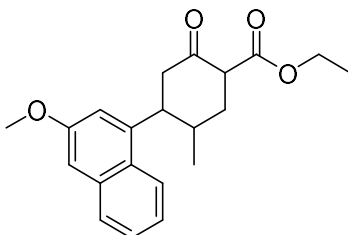
Etapas 1: 3-(3-metoxi-1-naftil)-4-metil-ciclohexanona



[0830] En nitrógeno, a una solución de 2-(3-metoxi-1-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 g, 3,52 mmol) y 1,1'-binaftil-2,2'-difenilfosfina (0,44 g, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), agua (10 ml), se agregó 4-metilciclohex-2-en-1-ona (0,78 g, 7,04 mmol). Luego se agregaron $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,17 g, 0,35 mmol), fosfato de potasio (1,49 g, 7,04 mmol) y se agitó a 40 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para obtener 3-(3-metoxi-1-naftil)-4-metil-

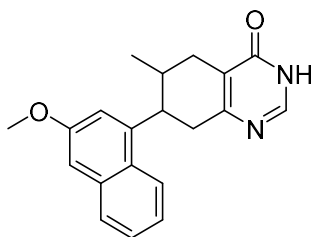
ciclohexanona (500 mg, 1,86 mmol, 52,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 269,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: etil 4-(3-metoxi-1-naftil)-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0831] En nitrógeno, a una solución de 3-(3-metoxi-1-naftil)-4-metil-ciclohexanona (0,6 g, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (15ml), se agregó LiHMDS (1,3 ml, 2M en THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,33 g, 3,35 mmol) y se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para obtener etil 4-(3-metoxi-1-naftil)-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (200 mg, 0,58 mmol, 26,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 341,2 $[M+H]^+$.

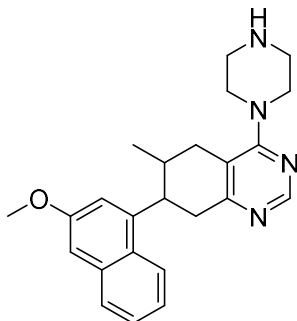
Etapa 3: 7-(3-metoxi-1-naftil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0832] Una solución de etil 4-(3-metoxi-1-naftil)-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (200,0 mg, 0,59 mmol) y acetato de formamida (367,0 mg, 3,53 mmol) en metanol (6 ml) se agitó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 h. Luego se agregó metanolato de sodio (317,26 mg, 5,88 mmol) y se agitó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 9 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener 7-(3-metoxi-1-naftil)-6-metil-5,6,7,8-

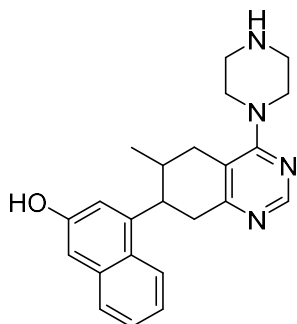
tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona (110 mg, 0,34 mmol, 58,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 321,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 7-(3-metoxi-1-naftil)-6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[0833] Una solución de 7-(3-metoxi-1-naftil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-quinazolin-4-ona (2,00 g, 6,2 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (5,5 g, 12,5 mmol) se disolvió en DCM (20 ml). Luego se agregó piperazina (17,5 g, 124,8 mmol) y se agitó a 70 °C durante 10 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener 7-(3-metoxi-1-naftil)-6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (1,5 g, 0,38 mmol, 62,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 389,2 $[M+H]^+$.

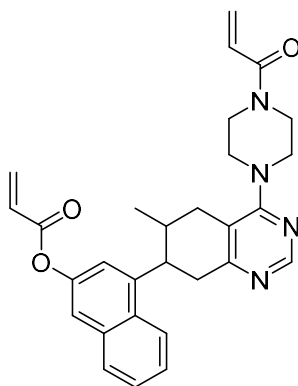
Etapa 5: 4-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol



[0834] Una solución de 7-(3-metoxi-1-naftil)-6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (180,0 mg, 0,46 mmol) en HBr (1 ml) (40 % en H₂O) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (1/10) para obtener 4-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-

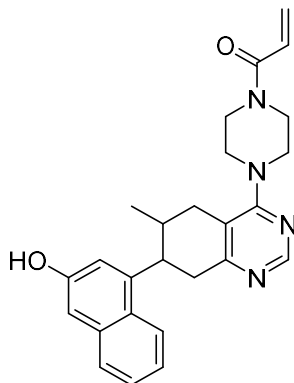
tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol (120 mg, 0,32 mmol, 69,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 375,5 $[M+H]^+$.

Etapla 6: [4-[6-metil-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil] prop-2-enoato



[0835] Una solución de 4-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol (100,0 mg, 0,27 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (103,34 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (24,17 mg, 0,27 mmol) y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener [4-[6-metil-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]-2-naftil] prop-2-enoato (90 mg, 0,18 mmol, 69,2 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z): 483,6 $[M+H]^+$

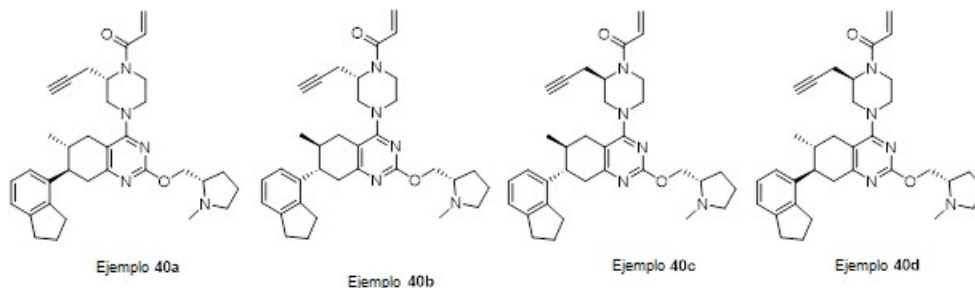
Etapla 7: 1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



[0836] Una solución de [4-[6-metil-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il]-2-naftil] prop-2-enoato (100,0 mg, 0,21 mmol) y K_2CO_3 (28,64 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm, 5µm; Fase móvil A:agua (10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente:32 de B a 54 de B en 7 min; 254/220 nm) para obtener 1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (3,3 mg, 0,0077mmol, 3,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 429,2 $[M+H]^+$.

[0837] **Ejemplo 39:** 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,47 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,03 – 7,01 (m, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 6,27 – 6,22 (m, 1H), 5,80 – 5,77 (m, 1H), 3,89 – 3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 – 3,62 (m, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,22 (s, 1H), 0,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ejemplos 40a, 40b, 40c y 40d

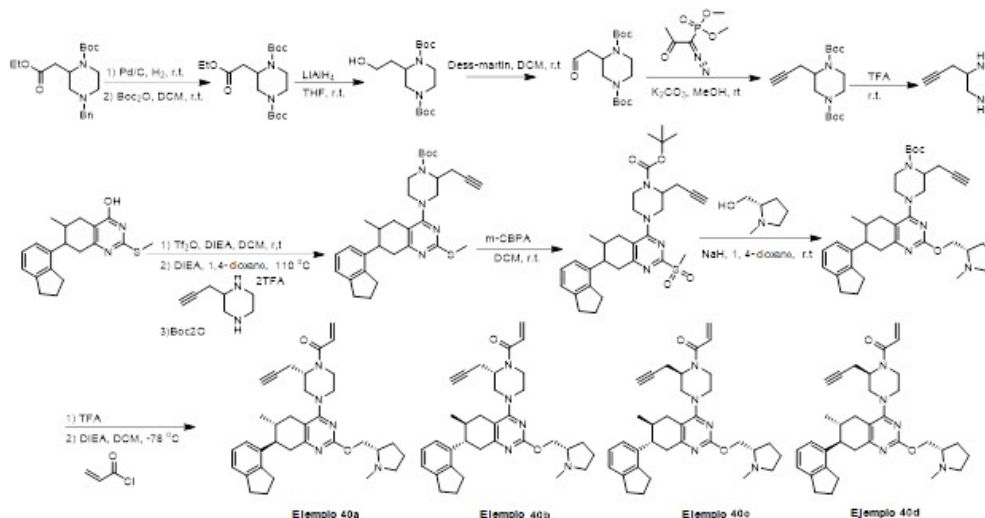


1-((S)-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 40a); y

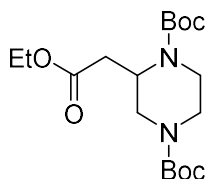
1-((S)-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 40b); y

1-((R)-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 40c); y

1-((R)-4-(((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 40d)

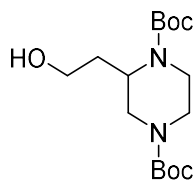


Etap 1: di-ter-butil 2-(2-etoxi-2-oxo-etil) piperazin-1,4-dicarboxilato



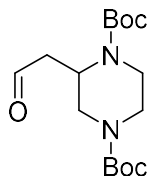
[0838] En hidrógeno, una solución de *ter*-butil 4-bencil-2-(2-etoxi-2-oxo-etil) piperazin-1-carboxilato (10,0 g, 27,59 mmol) y Pd/C (0,50 g, 27,59 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml), y *di-ter*-butil dicarbonato (12,04 g, 55,18 mmol), se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (10,68 g, 82,77 mmol) y se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, el solvente se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener *di-ter*-butil 2-(2-etoxi-2-oxo-etil) piperazin-1,4-dicarboxilato (12,2 g, 0,19 mmol, 0,70 % de rendimiento, 60 % de pureza) como un aceite amarillo. El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 373,5 $[M+H]^+$.

Etap 2: *di-ter*-butil 2-(2-hidroxi-etil)piperazin-1,4-dicarboxilato



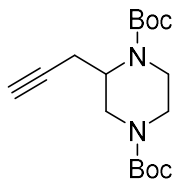
[0839] Una solución de *di-ter*-butil 2-(2-etoxi-2-oxo-etil) piperazin-1, 4-dicarboxilato (5,00 g, 13,42 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó hidruro de litio y aluminio (1,02 g, 26,85 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener *di-ter*-butil 2-(2-hidroxietil) piperazin-1,4-dicarboxilato (3,2 g crudo, 70 % de pureza) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 331,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *di-ter*-butil 2-(2-oxoetil) piperazin-1,4-dicarboxilato



[0840] Una solución de *di-ter*-butil 2-(2-hidroxietil) piperazin-1, 4-dicarboxilato (5,00 g, 15,13 mmol) y reactivo de Dess-Martin (12,84 g, 30,26 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener *di-ter*-butil 2-(2-oxoetil) piperazin-1, 4-dicarboxilato (3,5 g, 0,07 mmol, 0,50 % de rendimiento, 68 % de pureza) como un aceite amarillo. El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 329,4 $[M+H]^+$.

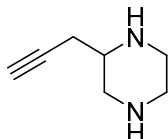
Etapa 4: *di-ter*-butil 2-(prop-2-in-1-il) piperazin-1,4-dicarboxilato



[0841] Una solución de *di-ter*-butil 2-(2-oxoetil) piperazin-1, 4-dicarboxilato (1,00 g, 3,05 mmol) y carbonato de potasio (0,84 g, 6,09 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (0,58 g, 3,05 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas

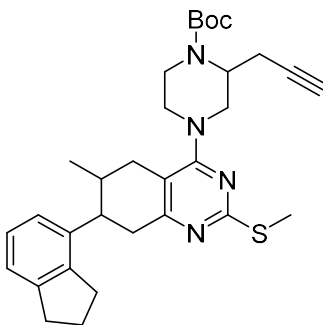
se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener *di-ter*-butil 2-prop-2-inilpiperazin-1,4-dicarboxilato (500 mg, 0,01 mmol, 0,40 % de rendimiento, 70 % de pureza) como un aceite amarillo. El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 325,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 2-(prop-2-in-1-il)piperazina



[0842] Una solución de *di-ter*-butil 2-prop-2-inilpiperazin-1,4-dicarboxilato (0,70 g, 2,16 mmol) y ácido trifluoroacético (5,00 ml) en diclorometano (5,00 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío para obtener 2-prop-2-inilpiperazina (300 mg, 0,01 mmol, 0,70 % de rendimiento, 60 % de pureza) como un aceite amarillo. El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 125,2 $[M+H]^+$.

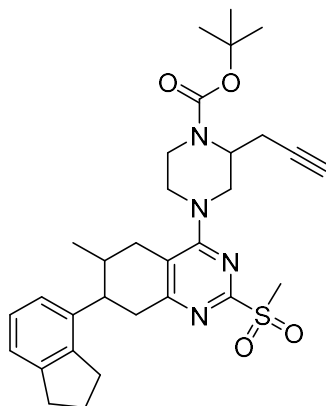
Etapa 6: *ter*-butil 4-(7-(2, 3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(metiltio)-5, 6, 7, 8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato



[0843] Una solución de 7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol (600,0 mg, 1,84 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (474 mg, 3,68 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 0,2 horas. Luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (777 mg, 2,76 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml). Luego se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (474,18 mg, 3,68 mmol) y 2-prop-2-inilpiperazina (456,46 mg, 3,68 mmol) y se agitó a 110 °C durante 3 horas. Luego se agregó *di-ter*-butil

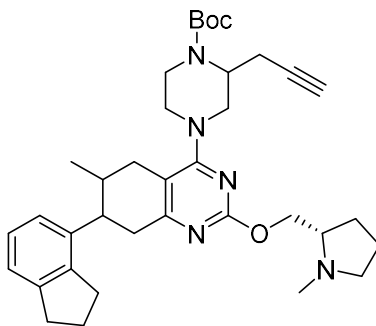
dicarbonato (802 mg, 3,68 mmol) y se agitó a 110 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para obtener *ter*-butil 4-(7-(2, 3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(metiltio)-5, 6, 7, 8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,94 mmol, 51,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 533,7 $[M+H]^+$.

Etapla 7: *ter*-butil 4-(7-(2, 3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(metilsulfonil)-5, 6, 7, 8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-carboxilato



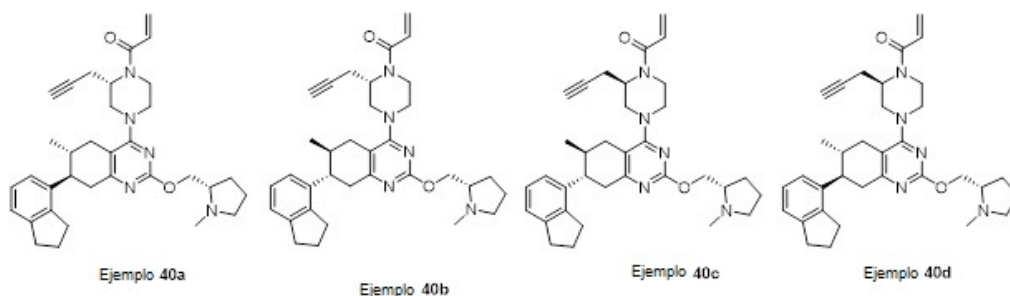
[0844] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(2, 3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(metiltio)-5, 6, 7, 8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato (700,0 mg, 1,31 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (453,5 mg, 2,63 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener *ter*-butil 4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-prop-2-inil-piperazin-1-carboxilato (560 mg, 0,99 mmol, 75,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 565,7 $[M+H]^+$.

Etapla 8: *ter*-butil 4-(7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato



[0845] Una solución de *N*-metil-1-prolinol (214,13 mg, 1,86 mmol), hidruro de sodio (59,5 mg, 2,48 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-indan-4-il-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-prop-2-inil-piperazin-1-carboxilato (700,0mg, 1,24mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para obtener *ter*-butil 4-(7-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,50 mmol, 40,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 600,8[M+H]⁺.

Etapa 9: 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 40a**); 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 40b**); y 1-((*R*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 40c**); 1-((*R*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona y (**Ejemplo 40d**)



[0846] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato (300,0 mg, 0,50 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío. Luego la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml). Luego se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (129,04 mg, 1 mmol) y cloruro de acrilóilo (45,27 mg, 0,50 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua, se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (10mmol/l de NH₄HCO₃+0,1 % de NH₃.H₂O), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 ml/min; gradiente: 55 de B a 68 de B en 10 min; 254 nm). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna, CHIRAL Cellulose-SB4,6*100mm, 3µm, fase móvil, Hex (0,1 % de DEA): EtOH=80:20; Detector, UV 220/254 nm) y (columna: CHIRALPAK AD-H, 2,0cm I.D.*25cm L; Fase móvil A:Hex (8mmol/L de NH₃.MeOH)--HPLC, Fase móvil B:IPA--HPLC; velocidad de flujo:20 ml/min; gradiente:20 de B a 20 de B en 16 min; 220/254 nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0847] **Ejemplo 40a:** 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10,4 mg,0,019 mmol, 3,8 % de rendimiento, sólido blanco) (10 mg, 0,018 mmol, 3,6 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,14 – 7,08 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,83(s, 1H), 6,26 (d,

$J = 16,0$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 10,6$, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,04-4,01(m, 1H), 3,71(s, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 3,00– 2,92 (m, 7H), 2,81 – 2,74 (m, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 6H), 2,42 (s, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 4H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 554,4 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Reg AD 0,46*10cm; 5 μ m; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH = 80/20; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,857min (pico más rápido).

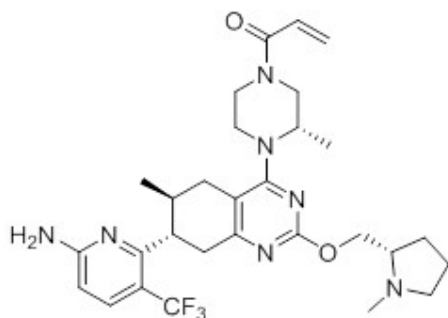
[0848] Ejemplo 40b: 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10,3 mg, 0,019 mmol, 3,7 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,14 – 7,08 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81(s, 1H), 6,25 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 10,6$, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,38 – 4,36 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,04 – 4,01(m, 1H), 3,71(s, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 3,00 – 2,92 (m, 7H), 2,81 – 2,74 (m, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 6H), 2,42 (s, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 4H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 554,4 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Reg AD 0,46*10cm; 5 μ m; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH = 80/20; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 5,192 min (pico más lento).

[0849] Ejemplo 40c: 1-((R)-4-((6S,7S)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10,1 mg, 0,018 mmol, 3,6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,13 – 7,07 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,82(s, 1H), 6,24 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 10,6$, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,38 – 4,36 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,04 – 4,01(m, 1H), 3,71(s, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 3,00 – 2,92 (m, 7H), 2,81 – 2,74 (m, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 6H), 2,42 (s, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 4H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 554,4 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Cellulose-SB4,6*100mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH = 80/20; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,908 min (pico más lento).

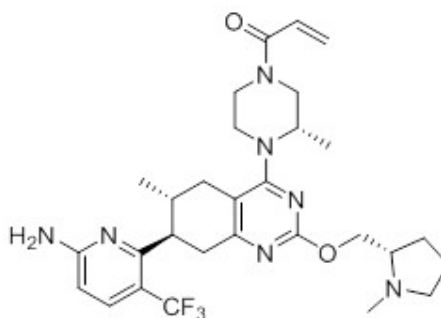
[0850] Ejemplo 40d: 1-((R)-4-((6R,7R)-7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10 mg, 0,018 mmol, 3,6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,14 – 7,08 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 7,4$ Hz,

1H), 6,81(s, 1H), 6,25 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 10,6$, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,38 – 4,36 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,04 – 4,01(m, 1H), 3,71(s, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 3,00 – 2,92 (m, 7H), 2,81 – 2,74 (m, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 6H), 2,42 (s, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 4H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 554,4 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Cellulose-SB4,6*100mm, 3um; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=80:20; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,505 min (pico más rápido).

Ejemplos 41a y 41b



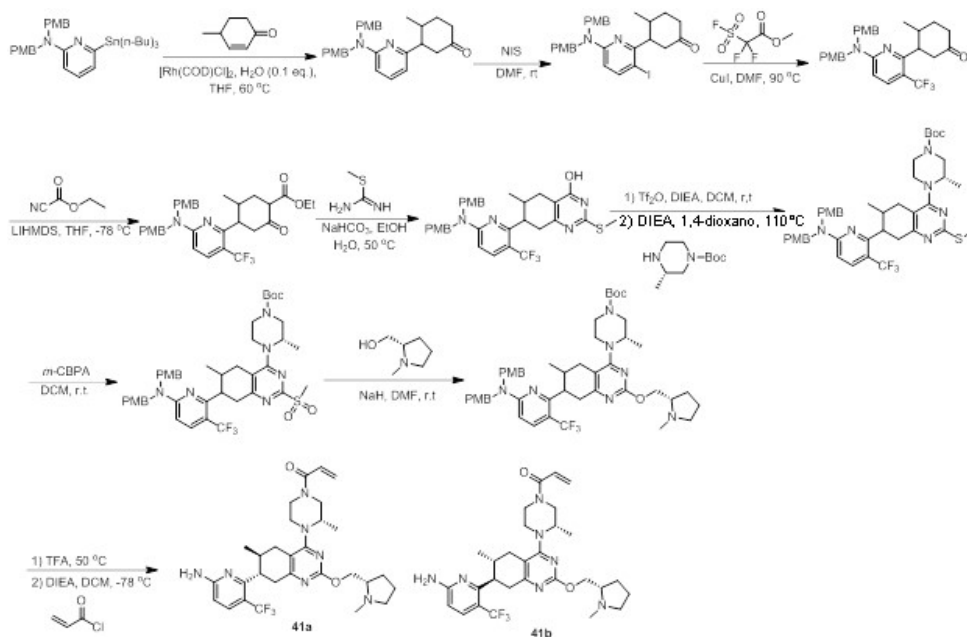
Ejemplo 41a



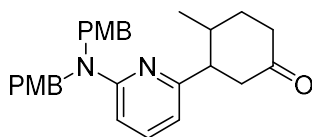
Ejemplo 41b

1-((S)-4-(((6S,7S)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 41a); y

1-((S)-4-(((6R,7R)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 41b)

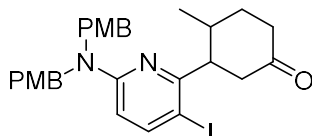


Etapla 1: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0851] En nitrógeno, a una solución de 4-metilciclohex-2-en-1-ona (4,24 g, 38,49 mmol) y $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,58 g, 3,21 mmol) en tetrahydrofurano (400 ml) y agua (40 ml), se agregó *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-tributilestanil-piridin-2-amina (20,0 g, 32,08 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (5,00 g, 11,25 mmol, 35,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 445,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

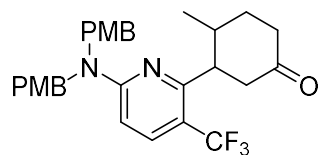
Etapla 2: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0852] Una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (6,00 g, 13,5 mmol) y *N*-yodosuccinimida (3,48 g, 16,2 mmol) en *N,N*-

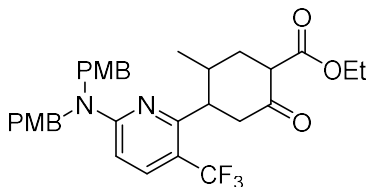
dimetilformamida (50 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/7) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (5,2 g, 9,12 mmol, 67,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 571,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0853] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (5,6 g, 9,82 mmol) y yoduro cuproso (1,87 g, 9,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se agregó metil metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (9,33 g, 49,08 mmol). La solución resultante se agitó a 90 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (4,2 g, 8,19 mmol, 83,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 513,6 $[M+H]^+$.

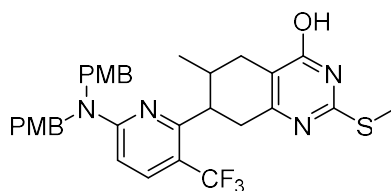
Etapa 4: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0854] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (1,80 g, 3,51 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó LiHMDS (2,11 ml, 4,21 mmol)(1M en THF) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5h a -78 °C. Luego se agregó

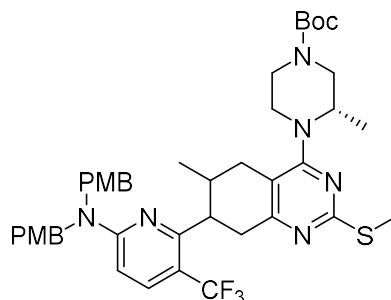
cianoformiato de etilo (0,52 g, 5,27 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (600 mg, 1,03mmol, 29,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 585,6 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



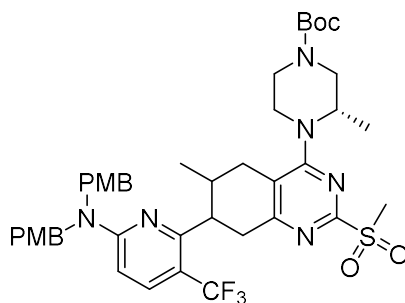
[0855] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,5 g, 2,57 mmol) y 2-metilisotiurea (2,31 g, 25,66 mmol), bicarbonato de sodio (4,31 g, 51,31 mmol) en agua (10 ml) y etanol (50 ml) se agitó a 50 °C durante 9 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (0,65 g, 1,06 mmol, 41,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 611,7 $[M+H]^+$.

Etapa 6: ter-butil (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



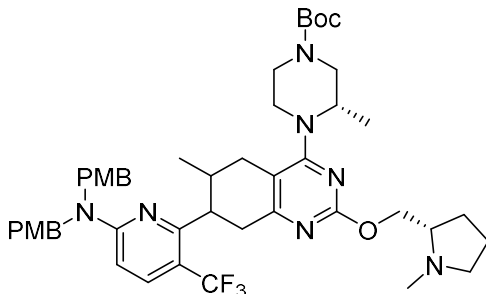
[0856] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (500,0 mg, 0,82 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (346,5 mg, 1,23 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Luego el residuo se concentró al vacío. Se agregaron *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (983,87 mg, 4,91 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (316,85 mg, 2,46 mmol) en 1, 4-dioxano (50 ml) y se agitó a 110 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,38 mmol, 46,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 794,0 [M+H]⁺.

Etapla 7: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



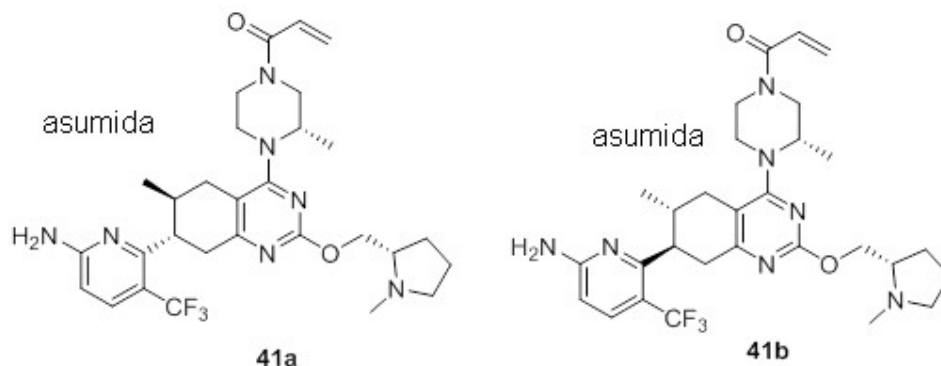
[0857] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (300,0 mg, 0,38 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (130,58 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (200 mg, 0,24 mmol, 64,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 825,0 [M+H]⁺.

Etapla 8: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0858] Una solución de *n*-metil-1-prolinol (55,84 mg, 0,48 mmol) e hidruro de sodio (12,8 mg, 0,53 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en DMF (3 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,24 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (120 mg, 0,14mmol, 57,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 860,0 [M+H]⁺.

Etapla 9: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 41a**); y 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 41b**)



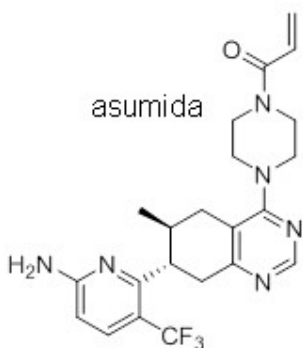
[0859] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,23 mmol) y ácido trifluoroacético (6 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), luego se agregaron cloruro de acrilóilo (21,05 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (89 mg, 0,69 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5 um; Fase móvil A: MTBE (10 mM de NH₃-MeOH)--HPLC, Fase móvil B: MeOH--HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 de B a 15 de B en 27 min; 220/254 nm; RT1:17,672; RT2:23,294. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5um; fase móvil, Hex--HPLC y etanol-HPLC (mantenimiento a 40 % de etanol--HPLC en 10 min); Detector, UV 220/254nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0860] **Ejemplo 41a:** 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (12,5 mg, 0,022 mmol, 9,4 % de rendimiento, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 1H), 5,82 – 5,79 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 2H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 3,79 – 3,74 (m,

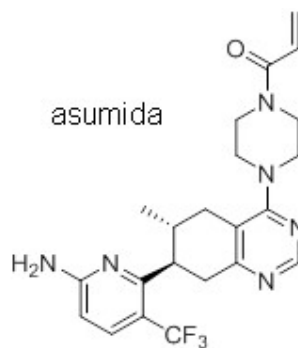
1H), 3,62 – 3,39 (m, 3H), 3,15 – 3,03 (m, 3H), 2,94 – 2,86 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 2H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 8$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 574,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 4,6*50mm 3um; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=60:40; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,711 min (pico más lento).

[0861] Ejemplo 41b: 1-((S)-4-(((6R,7R)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10 mg, 0,017 mmol, 7,5 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 – 6,75 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,30 – 6,24 (m, 1H), 5,82 – 5,79 (m, 1H), 4,53 – 4,49 (m, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 3H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,96 – 3,93 (m, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,50 – 2,46 (m, 1H), 2,43 – 2,35 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 3H), 0,87 (d, $J = 8$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 574,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 4,6*50mm 3um; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=60:40; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,194 min (primer pico).

Ejemplos 42a y 42b

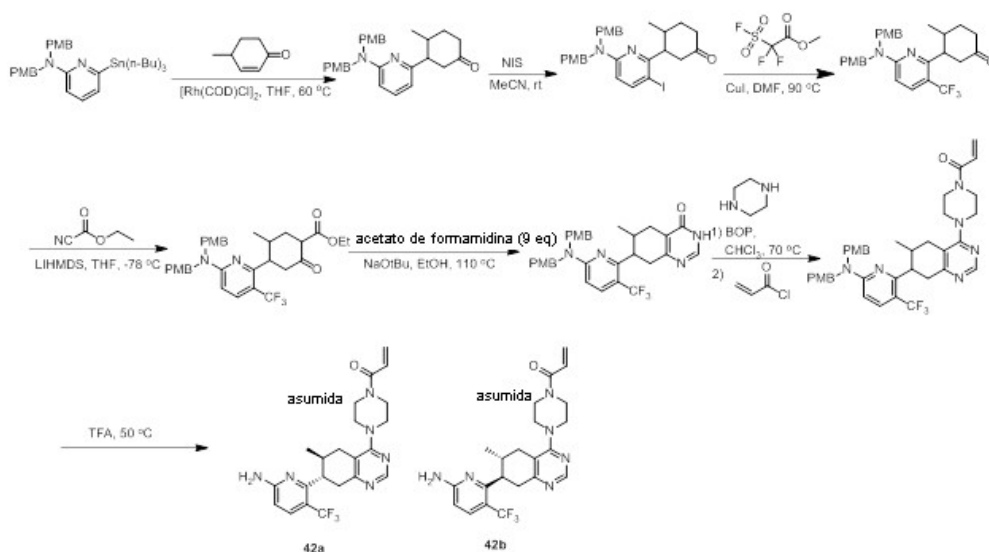


Ejemplo 42a

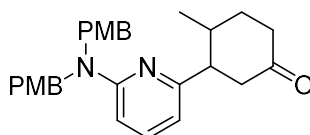


Ejemplo 42b

1-(4-(((6S,7S)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 42a); y 1-(4-(((6R,7R)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 42b)

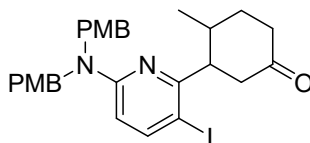


Etapa 1: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0862] En nitrógeno, a una solución de *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-tributilestanil-piridin-2-amina (20,0 g, 32,08 mmol) y 4-metilciclohex-2-en-1-ona (4,24 g, 38,49 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,58 g, 3,21 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (8 g, 17,9 mmol, 56,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 445,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

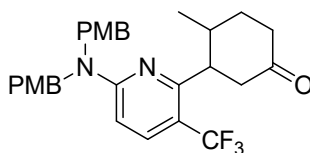
Etapa 2: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0863] Una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (5,00 g, 11,25 mmol) y *N*-yodosuccinimida (2,53 g, 11,25 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica

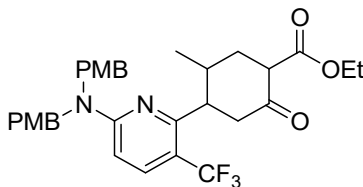
se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (5,00 g, 8,76 mmol, 77,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 571,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona



[0864] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (5,00 g, 8,76 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato (10,10 g, 52,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), se agregó yoduro cuproso (1,67 g, 8,76 mmol). La solución resultante se agitó a 90 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para obtener 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (3,50 g, 6,83 mmol, 77,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 513,6 $[M+H]^+$.

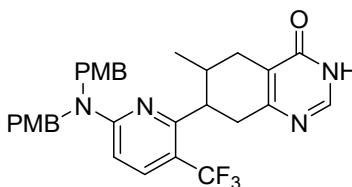
Etapa 4: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0865] En nitrógeno, a una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-4-metil-ciclohexanona (2,00 g, 3,90 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó LiHMDS (2,34 ml, 4,68 mmol) (2 M en THF) a -78 °C. La solución resultante se agitó 0,5 h a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,58 g, 5,85 mmol) y se agitó a -78 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica

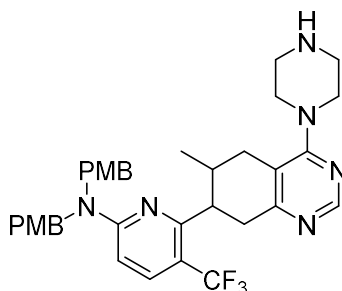
se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,20 g, 2,05 mmol, 52,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 585,6 $[M+H]^+$.

Etapas 5: 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0866] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5-metil-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,50 g, 2,57 mmol) y acetato de formamidina (0,82 g, 15,39 mmol) en etanol (20 ml). Luego se agregó ter-butoxido de sodio (3,45 g, 30,79 mmol) y se agitó a 110 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/9) para obtener 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (1,10 g, 1,95 mmol, 75,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 565,6 $[M+H]^+$.

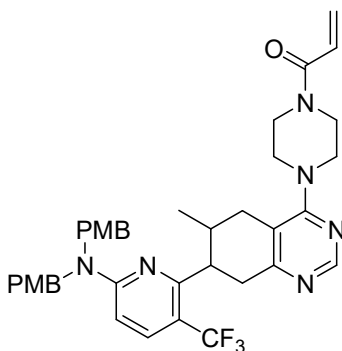
Etapas 6a: N, N-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0867] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (750,0 mg, 1,33 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,17 g, 2,66

mmol) en cloroformo (30ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó piperazina (1,14 g, 13,28 mmol) y se agitó a 70 °C durante 9 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (9/1) para obtener *N, N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (600 mg, 0,95 mmol, 71,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 633,7 $[M+H]^+$.

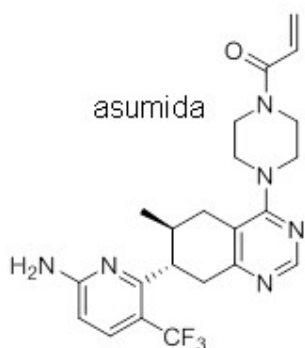
Etapa 6b: 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



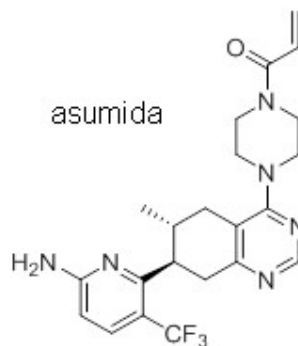
[0868] Una solución de *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-(6-metil-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (300,0 mg, 0,47 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (122,33 mg, 0,95 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (42,91 mg, 0,47 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (150 mg, 0,22 mmol, 46,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 687,8 $[M+H]^+$

Etapa 7: 1-(4-((6*S*,7*S*)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 42a**); y 1-(4-

((6R,7R)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 42b**)



Ejemplo 42a



Ejemplo 42b

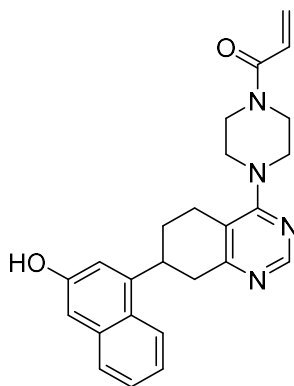
[0869] Una solución de 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (150,0 mg, 0,22 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5um; Fase móvil A: MTBE (10 mM de NH₃-MeOH)--HPLC, Fase móvil B: MeOH--HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 de B a 15 de B en 27 min; 220/254 nm; RT1: 17,672; RT2: 23,294. El producto se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5um; fase móvil, Hex--HPLC y etanol-HPLC (mantenimiento a 40 % de etanol--HPLC en 10 min); Detector, UV 220/254 nm) para obtener los compuestos del título. La configuración absoluta de los compuestos del título se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

[0870] **Ejemplo 42a:** 1-(4-((6S,7S)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (13 mg, 0,029 mmol, 13,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,0, 12,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 1H), 5,82 – 5,79 (m, 1H), 3,93 – 3,88 (m, 2H), 3,82 – 3,73 (m,

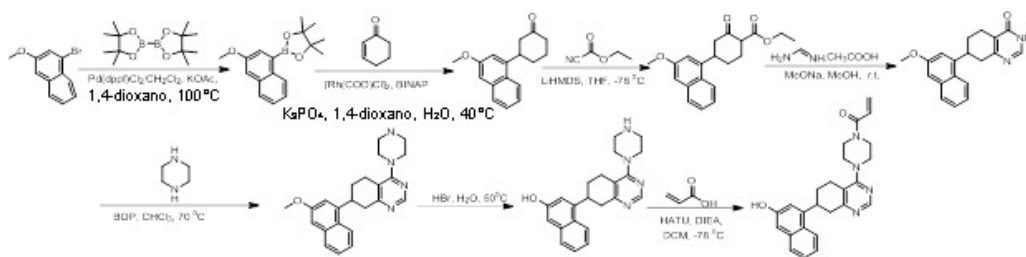
4H), 3,58 – 3,54 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 1H), 2,80 – 2,75 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 0,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 447,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-30,46*5cm; 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=90:10; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 4,577 min (pico más lento).

[0871] Ejemplo 42b: 1-(4-((6R,7R)-7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (15 mg, 0,034 mmol, 15,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 16,0, 12,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 1H), 5,82 – 5,79 (m, 1H), 3,93 – 3,88 (m, 2H), 3,78 – 3,73 (m, 4H), 3,49 – 3,41 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 1H), 2,80 – 2,75 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 0,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 447,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-30,46*5cm; 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA): EtOH=90:10; flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 3,815 min (pico más rápido).

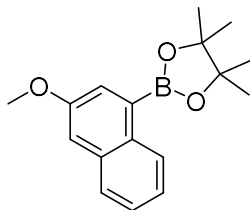
Ejemplo 43



1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

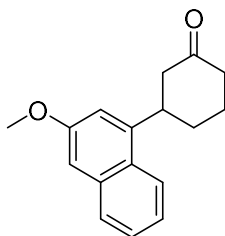


Etapas: 1: 2-(3-metoxi-1-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



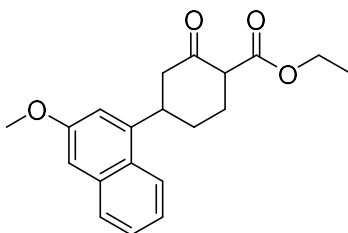
[0872] En nitrógeno, se formó una solución de 1-bromo-3-metoxi-naftaleno (2,0 g, 8,44 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,62 g, 0,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,43 g, 25,31 mmol), acetato de potasio (1,65 g, 16,87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La solución resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 2-(3-metoxi-1-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolano (1,2 g, 4,2 mmol, 50,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 285,2 [M+H]⁺.

Etapas 2: 3-(3-metoxi-1-naftil)ciclohexanona



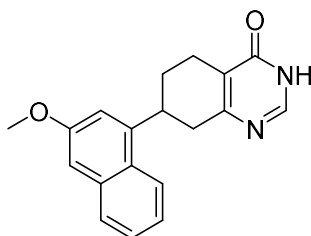
[0873] En nitrógeno, una solución de 2-(3-metoxi-1-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolano (0,2 g, 0,70 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (0,14 g, 1,41 mmol), [Rh(CODCl)]₂ (0,03 g, 0,07 mmol), 1,1'-binaftil-2,2'-difenilfosfina (0,09 g, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), agua (1 ml), se agregó fosfato de potasio (0,3 g, 1,41 mmol). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/7) para obtener 3-(3-metoxi-1-naftil)ciclohexanona (130 mg, 0,51 mmol, 72,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 255,3 [M+H]⁺.

Etapas 3: etil 4-(3-metoxi-1-naftil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato



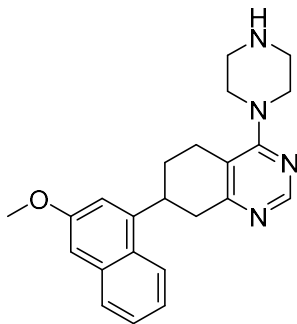
[0874] En nitrógeno, a una solución de 3-(3-metoxi-1-naftil)ciclohexanona (0,80 g, 3,15 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó LiHMDS (3,77 ml, 3,77 mmol) (1M en THF) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5h a -78 °C. Luego se agregó cianoformiato de etilo (0,47 g, 4,72 mmol) y se agitó a -78 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener etil 4-(3-metoxi-1-naftil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (0,60 g, 1,84 mmol, 58,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 327,4 $[M+H]^+$.

Etapas 4: 7-(3-metoxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



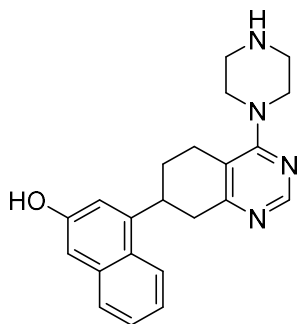
[0875] Una solución de etil 4-(3-metoxi-1-naftil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (0,60 g, 1,84 mmol) y acetato de formamidina (1,15 g, 11,03 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 25 °C. Luego se agregó metanolato de sodio (0,99 g, 18,38 mmol) y se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (8/1) para obtener 7-(3-metoxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (400 mg, 1,31 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 307,4 $[M+H]^+$.

Etapas 5: 7-(3-metoxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



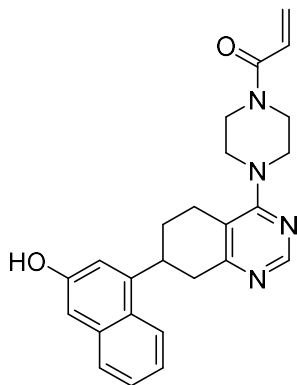
[0876] Una solución de 7-(3-metoxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,40 g, 1,31 mmol) y piperazina (1,12 g, 13,06 mmol) en cloroformo (20 ml). Luego se agregó hexafluorofosfato de 1*H*-benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (1,15 g, 2,61 mmol) y se agitó a 70 °C durante 9 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (8/1) para obtener 7-(3-metoxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (200 mg, 0,53 mmol, 40,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 375,5 [M+H]⁺.

Etapas 6: 4-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol



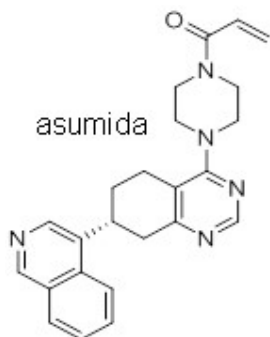
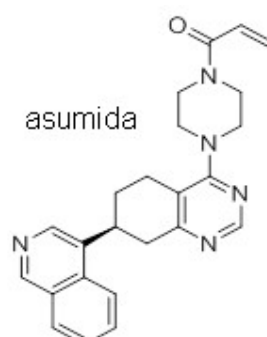
[0877] Una solución de 7-(3-metoxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,5 g, 1,34 mmol) y HBr-H₂O (10 ml) (40 % en H₂O) en agua (10 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 4-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol (0,20 g, 0,56 mmol, 41,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 361,5 [M+H]⁺.

Etapas 7: 1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



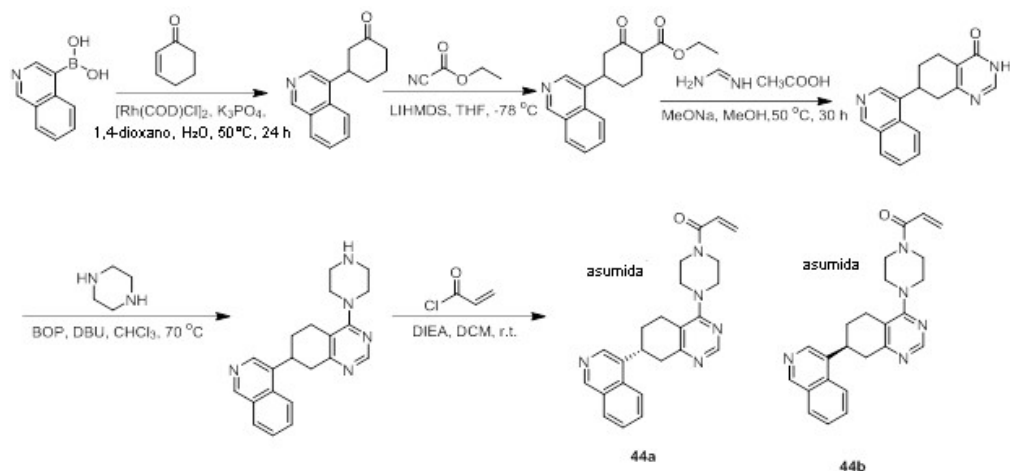
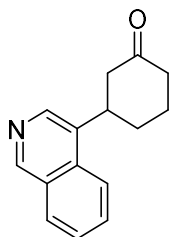
[0878] Una solución de 4-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol (0,10 g, 0,28 mmol) y HATU (0,21 g, 0,55 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 g, 1,11 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó ácido acrílico (0,03 g, 0,42 mmol) y se agitó a -78 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (columna: columna Xbridge Shield RP18 OBD 30*150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: CAN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 26 % de B a 50 % de B en 7 min; 220/254 nm; Rt: 6,53 min) para obtener 1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (3,2 mg, 0,0068 mmol, 2,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 415,2[M+H]⁺.

[0879] Ejemplo 43: ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 2H), 6,86 – 6,80 (m, 1H), 6,27 – 6,24 (m, 1H), 5,80 – 5,75 (m, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 1H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,68 – 3,63 (m, 2H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 3,05 – 2,90 (m, 2H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 2,32 – 2,28 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H).

Ejemplos 44a y 44b**Ejemplo 44a****Ejemplo 44b**

1-[4-[(7*R*)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 44a); y

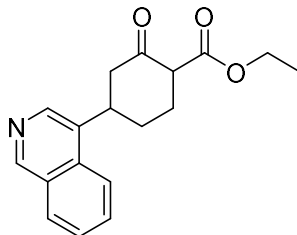
1-[4-[(7*S*)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (Ejemplo 44b)

**Etapla 1: 3-(4-isoquinolil)ciclohexanona**

[0880] En nitrógeno, una solución de ácido isoquinolin-4-borónico (6,8 g, 39,3 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (0,97 g, 1,96 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (7,56 g, 78,6 mmol) en 1,4-dioxano (62 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó solución saturada de fosfato de potasio (5 ml, 39,3 mmol) y se agitó a 50 °C

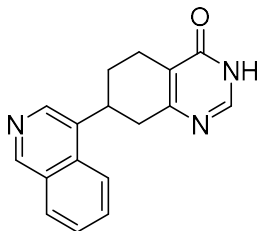
durante 24 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 3-(4-isoquinolil) ciclohexanona (6,07 g, 26,94 mmol, 68,6 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): 226,0 $[M+H]^+$.

Etapla 2: etil 4-(4-isoquinolil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0881] En nitrógeno, una solución de 3-(4-isoquinolil)ciclohexanona (6,0 g, 26,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a -78°C durante 5 minutos. Se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) (40,4 ml, 40,4 mmol) y se agitó a -78°C durante 10 minutos. Luego se agregó cianoformiato de etilo (6,07 g, 61,25 mmol) y se agitó a -78°C durante 20 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 298,1 $[M+H]^+$.

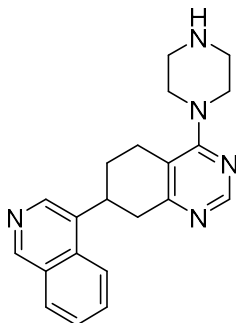
Etapla 3: 7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0882] Una solución de etil 4-(4-isoquinolil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (6,7 g, 22,53 mmol) en metanol (67 ml) se agitó a 50°C durante 10 minutos. Luego se agregaron metanolato de sodio (12,17 g, 225,32 mmol) y acetato de formamidina (14,08 g, 135,19 mmol) y se agitó a 50°C durante 30 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (5/1) para obtener 7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-

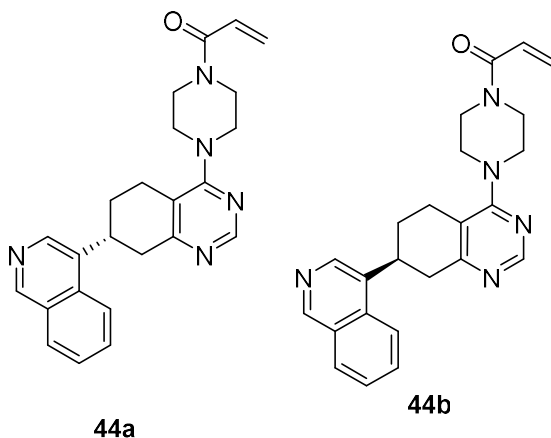
quinazolin-4-ona (1,8 g, 6,49 mmol, 28,8 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): 278,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 7-(4-isoquinolil)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina



[0883] Una solución de 7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahydro-3H-quinazolin-4-ona (1,0 g, 3,61 mmol), piperazina (3,11 g, 36,06 mmol) y DBU (1,65 g, 10,82 mmol) en cloroformo (100 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó BOP (1,59 g, 3,61 mmol) y se agitó a 70 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con agua/acetonitrilo (4:1) para obtener 7-(4-isoquinolil)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (250 mg, 0,72 mmol, 20,1 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): 346,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 1-[4-[(7R)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 44a**); y 1-[4-[(7S)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 44b**)

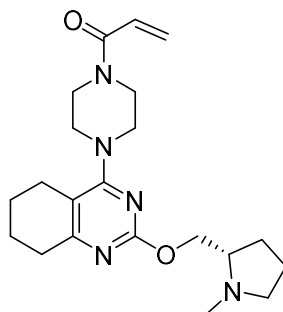


[0884] Una solución de 7-(4-isoquinolil)-4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (145,0 mg, 0,42 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (271,2 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó cloruro de

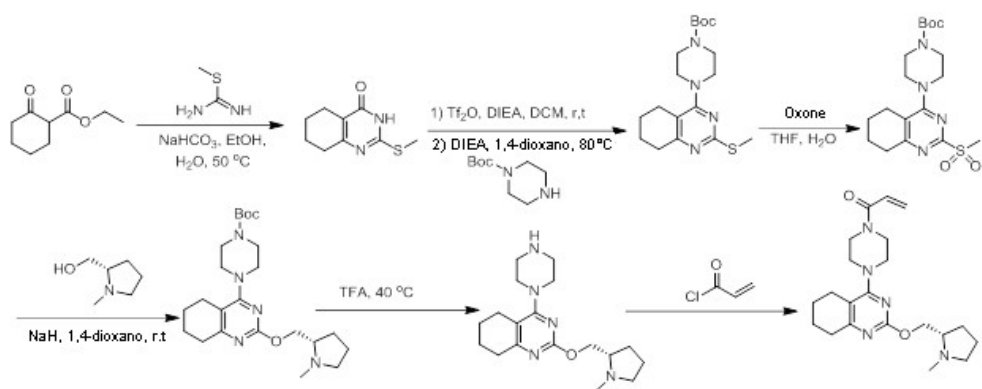
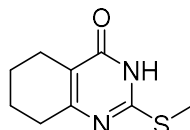
acrilóilo (37,9 mg, 0,42 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con agua/acetonitrilo (3:1) para obtener 35 mg de sólido crudo. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 mm, 3 μ m; fase móvil: Fase móvil A:(Hex:DCM=1:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50, Fase móvil B: velocidad de flujo:1 ml/min; Detector, UV 254 nm) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica o configuración absoluta de los compuestos del título se asignó en función de la potencia.

[0885] Ejemplo 44a: 1-[4-[(7R)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (10,4 mg, 0,02 mmol, 6,2 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,22 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 6,16 (dd, J = 16,2, 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,78 – 3,55 (m, 4H), 3,54 – 3,49 (m, 3H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 3,05 – 2,95 (m, 2H), 2,70 – 2,52 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=1:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 1,596 min; (pico más rápido).

[0886] Ejemplo 44b: 1-[4-[(7S)-7-(4-isoquinolil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (10 mg, 0,02 mmol, 6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,56 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 – 8,39 (m, 2H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,18 (dd, J = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 4,09 – 3,91 (m, 3H), 3,82 – 3,79 (m, 2H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 3,57 – 3,22 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 3H), 2,78 – 2,73 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 2,07 – 2,03 (m, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; (Hex:DCM=1:1)(0,1 % de DEA): EtOH=50:50; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 2,431 min (pico más lento).

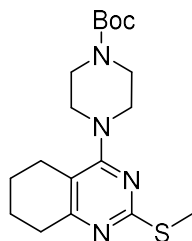
Ejemplo 45a

1-[4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

**Etapas****1:** 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona

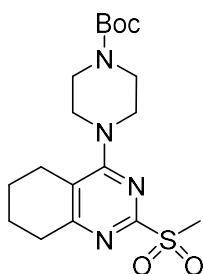
[0887] Una solución de etil 2-ciclohexanocarboxilato (5,0 g, 29,3 mmol), sulfato de metil-2-tiopseudourea (55,3 g, 293,7 mmol) y bicarbonato de sodio (49,4 g, 587,5 mmol) en agua (10 ml) y etanol (50 ml) se agitó durante 2 horas a 50 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (5,1 g, 88,5 %) como un sólido naranja. LC-MS: (ESI, m/z): 197,1 $[M+H]^+$

Etapas **2:** *ter*-butil 4-(2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



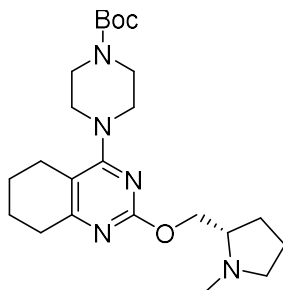
[0888] Una solución de 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (2,6 g, 13,25 mmol) en diclorometano (26 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (5,14 g, 39,74 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (6,73 g, 23,84 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró a presión reducida. Luego el residuo, *ter*-butil 1-piperazincarboxilato (12,2 g, 65,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,08 g, 39,29 mmol) en 1, 4-dioxano (695 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil 4-(2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,5 g, 6,85 mmol, 52,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 365,4 $[M+H]^+$

Etapas 3: *ter*-butil 4-(2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



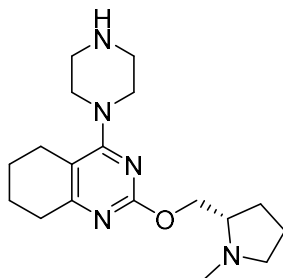
[0889] Una solución de *ter*-butil 4-(2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 5,49 mmol) y peroximonosulfato de potasio (10,12 g, 16,46 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante solución saturada de sulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 397,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: *ter*-butil 4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0890] Una solución de hidruro de sodio (0,68 g, 28,25 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y *N*-metil-1-prolinol (1,86 g, 16,14 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(2-metilsulfonyl-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,6 g, 4,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua (1/5) para obtener *ter*-butil 4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,4 g, 3,24 mmol, 80,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 432,3 $[M+H]^+$

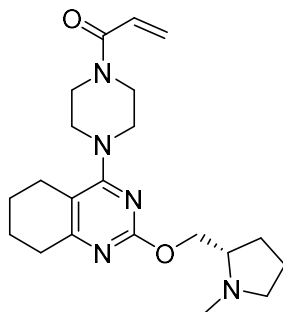
Etapa 5: (S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[0891] Una solución de *ter*-butil 4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,4 g, 3,244 mmol) en ácido trifluoroacético (6,4 g, 56,11 mmol) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua(1:4) para obtener (S)-2-((1-

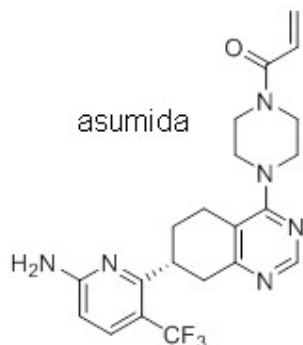
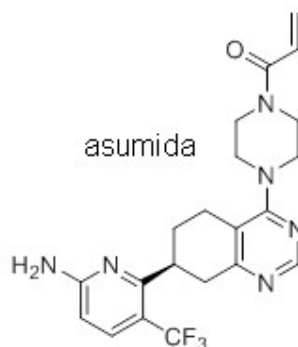
metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,6 g, 1,81 mmol, 56,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 332,2 $[M+H]^+$

Etapla 6: 1-[4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



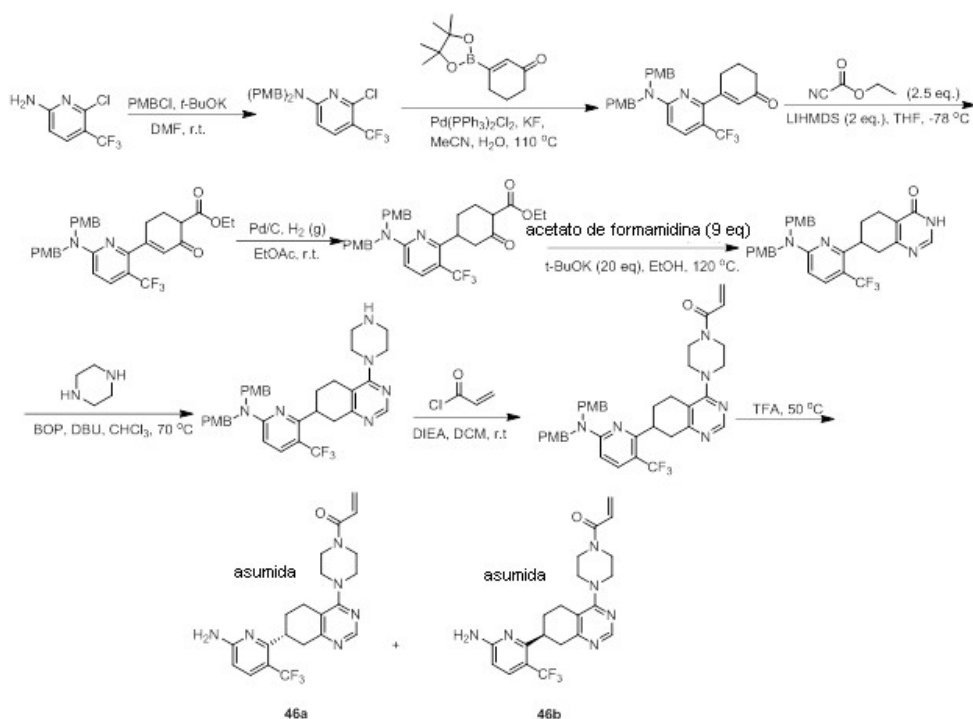
[0892] Una solución de (*S*)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,6 g, 1,81 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,2 g, 2,2 mmol) y se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1-[4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (60 mg, 0,16 mmol, 8,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0893] Ejemplo 45a: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 6,83 (dd, $J = 16,7, 10,4$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,80 – 5,63 (m, 1H), 4,51 – 4,33 (m, 2H), 3,77 – 3,54 (m, 5H), 3,35 (s, 7H), 2,96 – 2,81 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,22 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 3H), 1,67 – 1,55 (m, 2H). LC-MS: (ESI, m/z): 386,3 $[M+H]^+$.

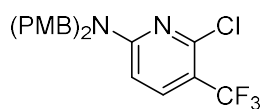
Ejemplos 46a y 46b**Ejemplo 46a****Ejemplo 46b**

(*R*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 46a); y

(*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 46b)

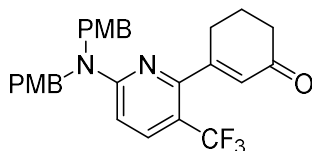


Etap 1: 6-cloro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



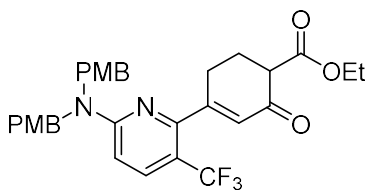
[0894] A una solución de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (18,0 g, 91,58 mmol) y t-BuOK (30,77 g, 274,73 mmol) en DMF (200 ml), se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (71,43g, 457,88mmol) a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (17 %) para obtener 22 g (55 %) de 6-cloro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 437,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]ciclohex-2-en-1-ona



[0895] En nitrógeno, una solución de 6-cloro-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (8,07 g, 18,47 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona (6,15 g, 27,71 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,3 g, 1,85 mmol), fluoruro de potasio (2,14 g, 36,95 mmol) y agua (54 ml) en acetonitrilo (270 ml) se agitó a 110 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (17 %) para obtener 4,2 g (45,8 %) de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]ciclohex-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 497,2 $[M+H]^+$.

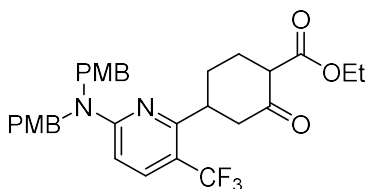
Etapa 3: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato



[0896] Una solución de 3-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]ciclohex-2-en-1-ona (8,1 g, 16,31 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (32,63 ml, 32,63 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego se

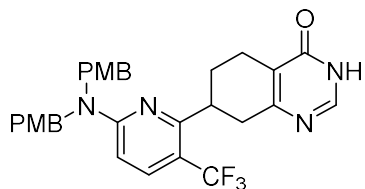
agregó cianoformiato de etilo (4,04 g, 40,78 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (20 %) para obtener 7,2 g (77,6 %) de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 569,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0897] En hidrógeno, una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (7,2 g, 12,66 mmol) y Pd/C (12,663 mmol) en acetato de etilo (23 ml) se agitó durante 12 horas a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (20 %) para obtener 6,29 g (87,1 %) de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 571,3 $[M+H]^+$.

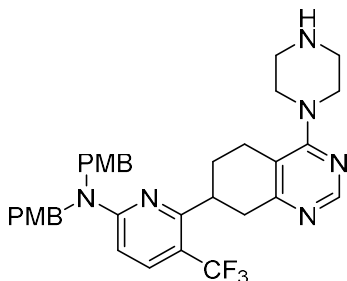
Etapa 5: 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0898] Una solución de etil 4-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (6,29 g, 11,4 mmol), acetato de formamidina (11,37 g, 109,32 mmol) y ter-butóxido de potasio (15,92 g, 142,12 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (5 %) para obtener 2,9 g (48,2 %)

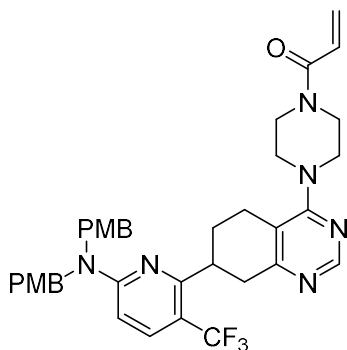
de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona como un sólido negro. LC-MS: (ESI, m/z): 551,2 $[M+H]^+$.

Etapla 6: *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0899] Una solución de 7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (1,5 g, 2,72 mmol), piperazina (0,7 g, 8,17 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (1,57 g, 3,54 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,24 g, 8,17 mmol) en cloroformo (25 ml) se agitó a 70 °C durante 24 horas. Una vez que se completó, el solvente se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 619,3 $[M+H]^+$.

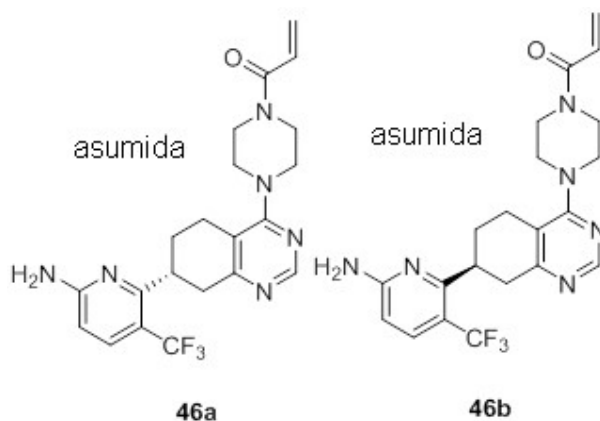
Etapla 7: 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0900] Una solución de *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-(4-piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,75 g, 2,83 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,82 g, 14,14 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (0,23 g, 2,55 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa

para obtener 0,97 g (51 %) de 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): 673,3 $[M+H]^+$.

Etapas 8: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 46a**) y (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 46b**)



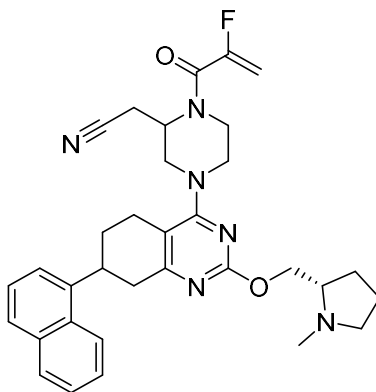
[0901] Una solución de 1-[4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (950,0 mg, 1,41 mmol) en ácido trifluoroacético (70 ml, 1,41 mmol) se agitó a 50 °C durante 8 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: columna C18 de gel de sílice; Fase móvil A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~ 70 % en 30 min); Detector, UV 254 nm para obtener 380 mg del producto crudo como un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna CHIRALPAK ID-3 4,6*50mm, 3um; fase móvil Hex (0,1 % de DEA):IPA=50:50; Detector, 254nm; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C, 220/254 nm) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica o configuración absoluta de los compuestos del título se asignó en función de la potencia.

[0902] Ejemplo 46a: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (115,6 mg, 18,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (dd,

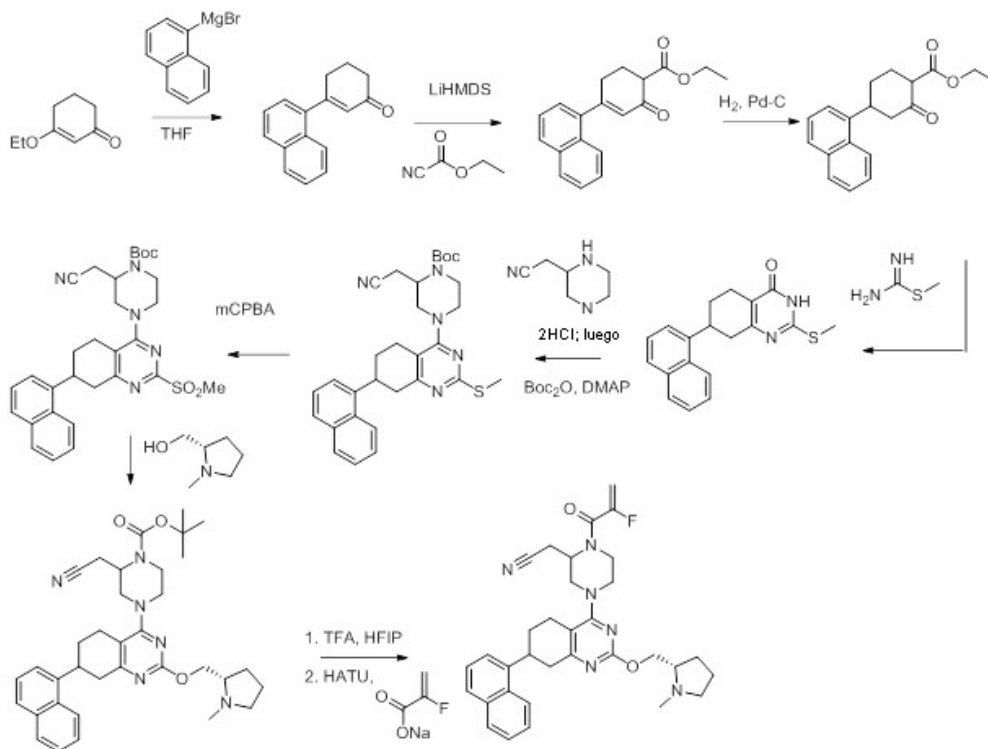
$J = 16,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,73 – 3,70 (m, 2H), 3,61 – 3,60 (m, 2H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,27 – 3,17 (m, 4H), 2,85 – 2,79 (m, 2H), 2,77 – 2,60 (m, 1H), 1,96 – 1,93 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 433,2 $[M+H]^+$. HPLC quirál: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA):IPA=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,597 min; (pico más rápido).

[0903] Ejemplo 46b: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (131,7 mg, 21,6 % de rendimiento, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,86 – 6,79 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 16,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 3,61 – 3,60 (m, 2H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 4H), 2,85 – 2,79 (m, 2H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 1,96 – 1,91 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H). LC-MS: (ESI, m/z): 433,2 $[M+H]^+$. HPLC quirál: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6*50mm, 3 μ m; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA):IPA=50:50, velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de retención: 2,452 min; (pico más lento).

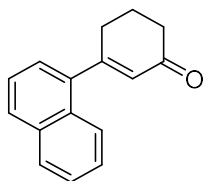
Ejemplos 47a, 47b, 47c y 47d



2-[1-(2-fluoroprop-2-en-1-yl)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo
(mezcla de cuatro compuestos separados mediante cSFC)

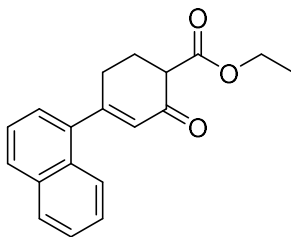


Etapa 1: 3-(1-naftil)ciclohex-2-en-1-ona



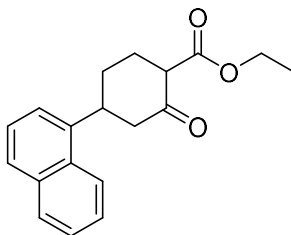
[0904] A 200 ml de RBF, se agregó bromuro de 1-naftilmagnesio (50,00 ml, 25,0 mmol, 50,00 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C , y se agregó 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona (1 equiv., 25,0 mmol, 3500 mg, 3,51 ml). La reacción se agitó durante 45 minutos a -78°C y se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 1N HCl (60 ml) y la mezcla se vertió en una ampolla de decantación, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron y se sometieron a cromatografía con gel de sílice usando mezclas de acetato de isopropilo/heptano para obtener 3,5 g del producto deseado como un aceite transparente. La ^1H RMN coincidió con los valores informados en la literatura (Tetrahedron, 65,, 2009, 489). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,95 – 7,76 (m, 3H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,32 (dd, $J = 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,77 (td, $J = 6,0, 1,6$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,26 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Etapa 2: Etil 4-(1-naftil)-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato



[0905] A una solución de 3-(1-naftil)ciclohex-2-en-1-ona (5,1 g, 22,9 mmol) en THF seco (100 ml) enfriada en un baño de hielo seco y acetona, se agregó hexametildisilazida de litio (45,9 ml, 1 M), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A esto se agregó cianoformiato de etilo (3,40 ml, 34,4 mmol) puro, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. El baño de hielo seco se retiró, y la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con iso-propilacetato (IPAC), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-30 % de IPAC/heptano) para obtener etil 4-(1-naftil)-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (6,50 g, 96 %): ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,96 – 7,78 (m, 3H), 7,59 – 7,41 (m, 3H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 6,31 – 6,18 (m, 1H), 4,41 – 4,16 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 3,00 – 2,75 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).; LC/MS (ESI): $m+H$ = 295,0.

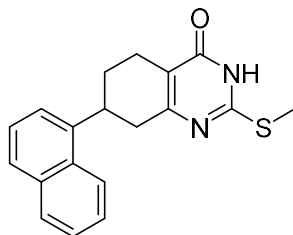
Etapas 3: Etil 4-(1-naftil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato



[0906] Una mezcla de etil 4-(1-naftil)-2-oxo-ciclohex-3-en-1-carboxilato (6,50 g, 22,1 mmol) en etanol (100 ml) y 10 % de Pd-C (0,65 g) se desoxigenó con purga y evacuación de hidrógeno tres veces y luego se agitó en un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-20 % de IPAC/heptano) para obtener etil 4-(1-naftil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,85 g 28 %) como un aceite: ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 12,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,35

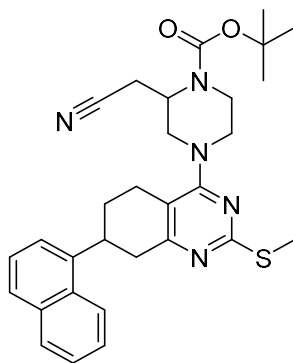
(m, 4H), 4,39 – 4,07 (m, 2H), 4,00 – 3,52 (m, 1H), 2,94 – 1,74 (m, 6H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H.); LC/MS (ESI): m+H = 297,0.

Etapa 4: 2-metilsulfanil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



[0907] A una mezcla de etil 4-(1-naftil)-2-oxo-ciclohexancarboxilato (1,50 g, 5,1 mmol) y sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (4,31 g, 15,2 mmol) en etanol (25 ml), se agregó bicarbonato de sodio saturado (25 ml), y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y el sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se trató con cloruro de amonio saturado y se extrajo con IPAC. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se combinó con el sólido anterior y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-5 % de MeOH/DCM) para obtener 2-metilsulfanil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,35 g, 21,5 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,42 (m, 4H), 3,83 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,83 (qd, J = 18,0, 7,7 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,09 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H); LC/MS (ESI): m+H = 323,0.

Etapa 5: ter-butil 2-(cianometil)-4-[2-metilsulfanil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato

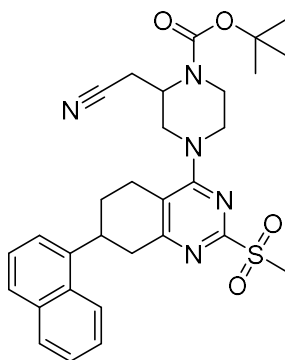


[0908] 2-metilsulfanil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (0,35 g, 1,1 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se agregó DIPEA (0,70 ml 4,0 mmol). A esta mezcla se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0,28 ml; 1,63 mmol), y la

mezcla se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante flash para obtener el triflato (0,45 g, 91 %); LC/MS (ESI): $m+H = 455,0$.

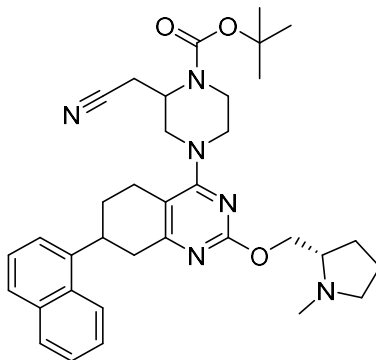
[0909] Al triflato anterior en dimetilacetamida (3 ml), se agregaron ($\pm$)2-piperazin-2-ilacetonitrilo diclorhidrato (0,29 g, 1,48 mmol) y DIPEA (0,7 ml, 4,0 mmol), y la mezcla se calentó a 85°C durante 1 hora y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron di-ter-butil dicarbonato (0,65 g, 3,0 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (12 mg, 10 %) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con IPAC, se lavó con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-100 % de IPAC/heptano) para obtener ter-butil 2-(cianometil)-4-[2-metilsulfanil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,35 g, 66 %): LC/MS (ESI): $m+H = 530,3$.

Etapas 6: ter-butil 2-(cianometil)-4-[2-metilsulfonil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



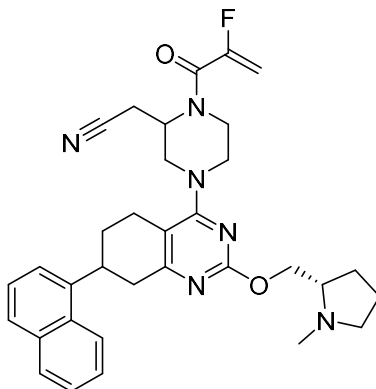
[0910] Se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (0,46 g, 2,1 mmol) a una solución helada de ter-butil 2-(cianometil)-4-[2-metilsulfanil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,50 g, 0,94 mmol) en THF (30 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se inactivó con solución de bisulfito de sodio y se extrajo con IPAC. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20-100 % de IPAC/heptano) para obtener ter-butil 2-(cianometil)-4-[2-metilsulfonil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,50 g, 94 %): LC/MS (ESI): $m+H = 562,3$.

Etapas 7: ter-butil 2-(cianometil)-4-[2-[[2-(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0911] A una solución de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol (0,21 g, 1,78 mmol) en THF (5 ml), se agregó hexametildisilazida de potasio (2,2 ml, solución 1 M), y la mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se enfrió en un baño de hielo. A esto se agregó una solución del *ter*-butil 2-(cianometil)-4-[2-metilsulfonil-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato anterior en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas, se inactivó con agua y se extrajo con IPAC. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10 % de MeOH-DCM) para obtener *ter*-butil 2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,34 g, 64 %): LC/MS (ESI): $m+H = 597.4$.

Etapa 8: 2-[1-(2-fluoroprop-2-enoil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo

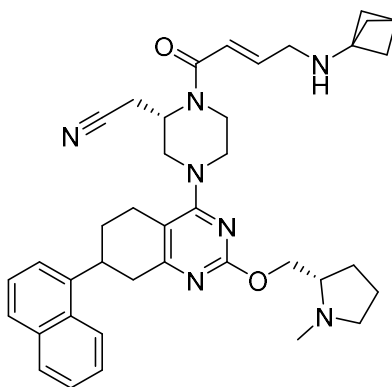


[0912] *ter*-butil 2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (0,35 mg, 0,57 mmol) se disolvió en 10 % de TFA/HFIP y se agitó durante 2 horas. A esto se agregó un TFA adicional (0,5 ml) y se agitó durante 0,5 horas y luego se concentró con tolueno. El residuo se coevaporó con tolueno dos veces más. El residuo se disolvió en IPAC y se

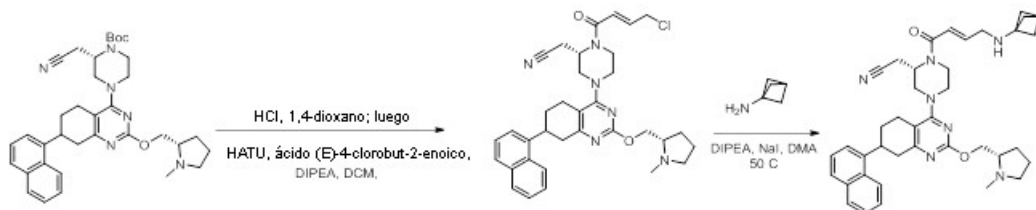
agitó sobre una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se separó, se secó en sulfato de sodio y se concentró. Se purificó mediante flash: 0-10 % de metanol amoniacal-DCM para obtener 2-(4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (0,16 g); LC/MS (ESI): $m+H = 497.4$.

[0913] A una solución helada del compuesto anterior en DMF (3 ml), se agregaron 2-fluoroacrilato de sodio (0,08 g, 0,7 mmol); HATU (0,27 g, 1,42 mmol) y DIPEA (0,25 ml, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante rHPLC, y los diastereómeros se separaron mediante cSFC (columna: Chiralpak-ID; fase móvil: EtOH c/ 0,1 % de NH_4OH) para obtener una mezcla de cuatro compuestos (47a, 47b 47c, 4d). Datos para el isómero más potente (47d): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,2, 5,7$ Hz, 2H), 5,39 (dd, $J = 18,0, 4,1$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 49,8, 4,1$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 10,9, 4,9$ Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,96 (d, $J = 13,5$ Hz, 3H), 3,85 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 13,3, 3,6$ Hz, 2H), 3,10 (dd, $J = 18,3, 5,2$ Hz, 2H), 3,01 – 2,63 (m, 7H), 2,35 (d, $J = 13,4$ Hz, 3H), 2,16 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,90 (td, $J = 11,9, 4,4$ Hz, 2H), 1,78 – 1,53 (m, 3H); LC/MS (ESI): $m+H = 569.3$.

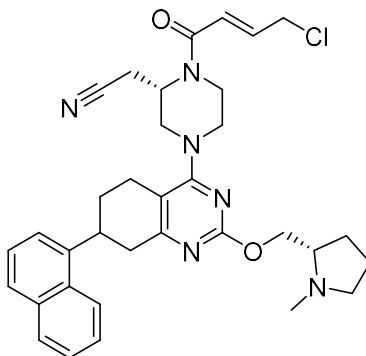
Ejemplo 48a



2-((2S)-1-((E)-4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)but-2-en-1-iloxy)-4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



Etapa 1: 2-((2S)-1-((E)-4-clorobut-2-enoil)-4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



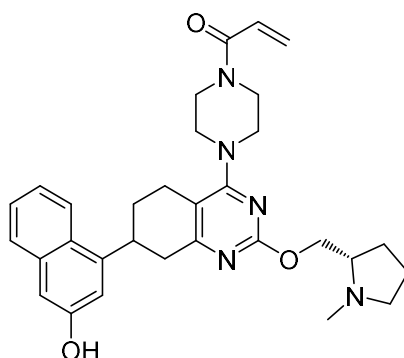
[0914] Ter-butil 2-(cianometil)-4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (40 mg) como un isómero único (Ejemplo 47) se disolvió en DCM tratado con HCl-dioxano (1 ml, 4M), y la mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró. El residuo resultante se trató con ácido (E)-4-clorobut-2-enoico (18 mg, 0,13 mmol), HATU (52 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (0,05 ml) en DCM en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-5 % de MeOH/DCM) para obtener 2-((2S)-1-((E)-4-clorobut-2-enoil)-4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (20 mg): LC/MS (ESI): m+H = 599.3.

Etapa 2: 2-((2S)-1-((E)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)but-2-enoil)-4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 48a**)

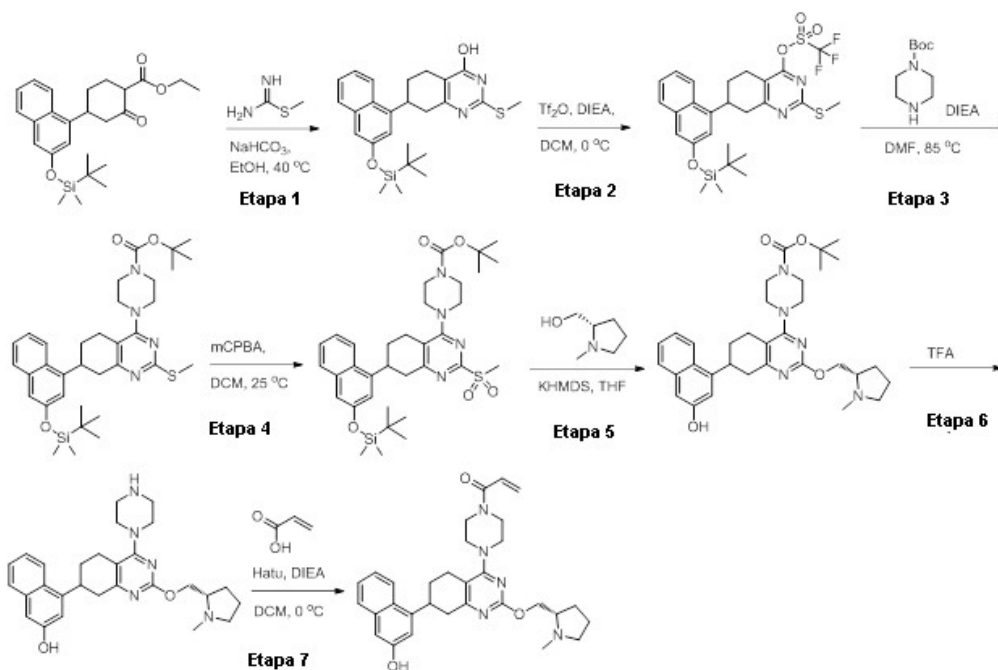
[0915] El compuesto anterior (10 mg) se disolvió en DMA (0,5 ml) y se agregaron biciclo[1.1.1]pentan-1-amina:HCl, DIPEA (4,2 mg, 0,03 mmol), yoduro de sodio (4,7 mg, 0,03 mmol) y DIPEA (4,0 mg, 0,03 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con IPAC, se lavó con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash (gel de sílice, 0-10 % de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (3,2 mg, 30 %): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,43 (m, 4H), 6,76 (dt, J = 15,1, 4,9 Hz, 1H), 6,71 – 6,54 (m, 1H), 4,86 (d, J = 91,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 4,14 – 3,71 (m, 5H), 3,26 – 3,04 (m, 4H), 3,04 – 2,80 (m, 6H), 2,83 – 2,62 (m, 2H), 2,33 (d, J = 3,2 Hz, 5H), 2,16 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,75 – 1,52 (m, 9H). LC/MS (ESI): $m+H$ = 646.4.

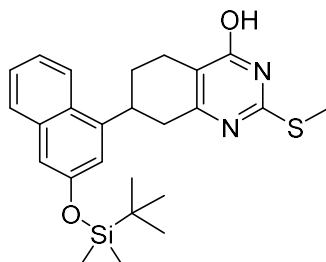
Ejemplo 49a



1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[2-(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

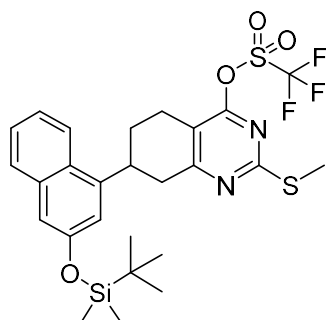


Etapa 1: 7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol



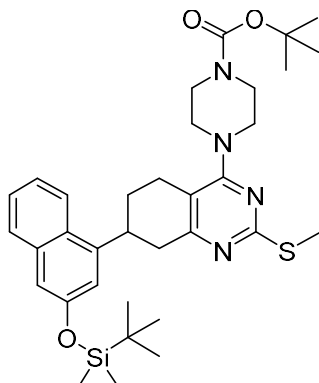
[0916] Etil 4-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato se preparó inicialmente usando un procedimiento análogo a la Etapa 3 del Ejemplo 43, en donde el metiléter allí se reemplazó con un ter-butil(dimetil)sililéter. Luego, a una solución de etil 4-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-oxo-ciclohexancarboxilato (530 mg, 1,24 mmol) y sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (1,06 g, 3,73 mmol) en etanol (24,00 ml), se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio saturado (12,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat., luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con iPrOAc/Hep) para obtener 7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (355 mg, 63 %). LCMS (ESI, m/z): 453,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: 7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il trifluorometansulfonato



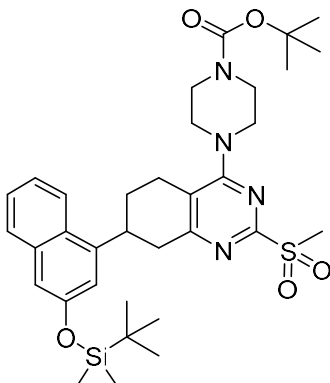
[0917] A una solución de 7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ol (450 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,520 ml, 3,00 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (1M) en cloruro de metileno (1,20 ml, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se concentró, y el producto crudo se usó sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 558,0 [M+H]⁺.

Etapla 3: ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0918] A una solución de 7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il trifluorometansulfonato (90 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), se agregaron N,N-diisopropiletilamina (0,100 ml, 0,60 mmol) y 1-boc-piperazina (64,0 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con iPrOAc/Hep) para obtener ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (62 mg, 65 %). LCMS (ESI, m/z): 621,3 [M+H]⁺.

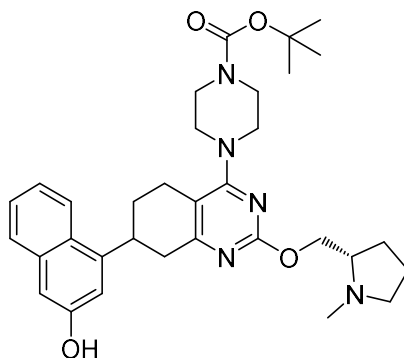
Etapla 4: ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0919] A una solución de ter-butil 4-[7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (125 mg, 0,201

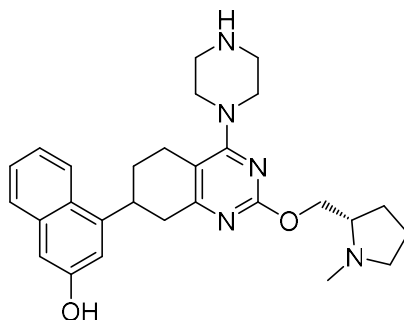
mmol) en diclorometano (4,00 ml), se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (113 mg, 0,503 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 2 horas, luego se inactivó mediante solución de NaHSO₃ (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con iPrOAc/Hep) para obtener ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (85 mg, 65 %). LCMS (ESI, m/z): 653,2 [M+H]⁺.

Etapa 5: ter-butil 4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



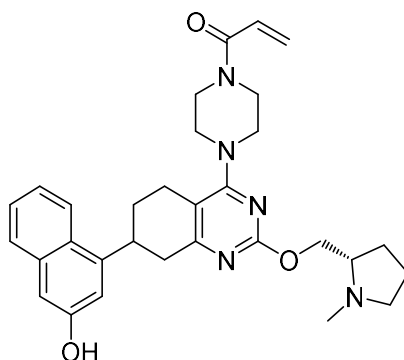
[0920] A una solución de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol (37 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,9 M) en tetrahidrofurano (0,34 ml, 0,34 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C, luego se agregó una solución de ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml). La reacción se dejó calentar suavemente hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener ter-butil 4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (44 mg, 50 %). LCMS (ESI, m/z): 574,3 [M+H]⁺.

Etapa 6: 4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol



[0921] Una solución de ter-butil 4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (132 mg, 0,230 mmol) en ácido trifluoroacético al 5 % en hexafluoro-2-propanol (3,5 ml, 2,30 mmol) se agitó a r.t. durante 60 minutos. La reacción se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener 4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol (70 mg, 64 %). LCMS (ESI, m/z): 474,2 [M+H]⁺.

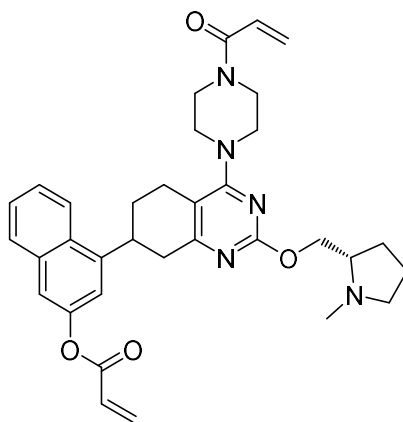
Etapas 7: 1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[2-(S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0922] A una solución de 4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol (A, 70 mg, 0,15 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) en diclorometano (1,5 ml), se agregaron ácido acrílico (0,012 ml, 0,161 mmol) y HATU (86,0 mg, 0,222 mmol) a -78 °C, luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se sometió a HPLC de fase inversa para obtener 1-[4-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[2-(S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco.

[0923] **Ejemplo 49a:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 7,9, 6,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 8,3, 6,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 13,9, 2,1$ Hz, 2H), 6,83 (dd, $J = 16,7, 10,5$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,44 (ddd, $J = 12,5, 6,7, 4,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,83 – 3,49 (m, 8H), 3,11 (d, $J = 16,8$ Hz, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,80 (ddd, $J = 17,0, 10,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,58 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 2,29 – 2,10 (m, 2H), 1,96 (d, $J = 87,1$ Hz, 4H), 1,25 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 528,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

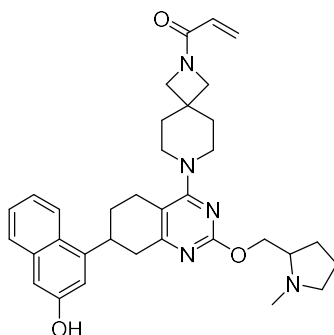
Ejemplo 50a



4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-il acrilato

[0924] 4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-il acrilato se obtuvo como un subproducto de la reacción descrita en la Etapa 7 del Ejemplo 49a.

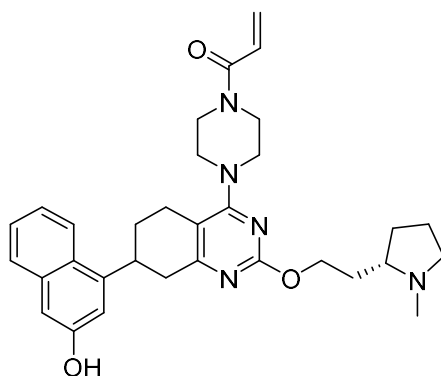
[0925] **Ejemplo 50a:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 7,96 (dt, $J = 6,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 6,7, 3,3$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,7, 10,5$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 17,3, 10,1$ Hz, 1H), 6,21 – 6,10 (m, 2H), 5,72 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 10,7, 4,9$ Hz, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,13 – 2,75 (m, 4H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 4H), 1,97 – 1,79 (m, 4H), 1,72 – 1,51 (m, 5H), 1,24 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 582,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51

1-[7-[7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]prop-2-en-1-ona

[0926] El Ejemplo 51 se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 49a, excepto que en la Etapa 3 del Ejemplo 51, se usó ter-butil 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato disponible en el comercio en lugar de ter-butil piperazin-1-carboxilato como el reactivo alternativo.

[0927] **Ejemplo 51:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,96 (m, 2H), 6,33 (dd, J = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 17,0, 2,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 10,3, 2,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 3H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 2H), 3,06 (dd, J = 18,2, 5,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,83 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 18,1, 10,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (td, J = 15,1, 13,2, 9,4 Hz, 2H), 1,98 – 1,71 (m, 6H), 1,71 – 1,48 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 568,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

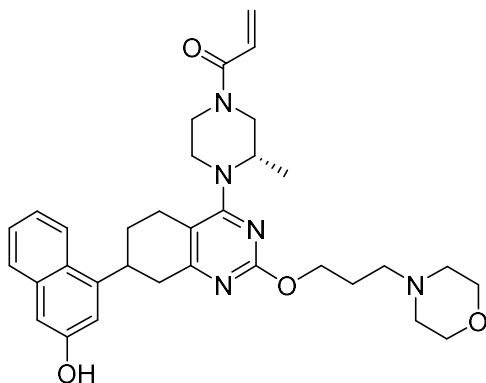
Ejemplo 52a

1-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

[0929] El Ejemplo 52a se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 49a excepto que en la Etapa 5 del Ejemplo 52a, se usó (S)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)etan-1-ol disponible en el comercio en lugar de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol como el reactivo alternativo.

[0930] **Ejemplo 52a:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,0, 6,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 8,2, 6,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 13,1, 2,4$ Hz, 2H), 6,88 – 6,78 (m, 1H), 6,15 (dd, $J = 16,6, 2,4$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,82 – 3,57 (m, 5H), 3,51 (td, $J = 9,2, 6,9, 3,1$ Hz, 3H), 3,16 – 3,03 (m, 2H), 2,99 – 2,70 (m, 6H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,10 (m, 3H), 2,05 – 1,78 (m, 4H), 1,69 (s, 1H). LCMS (ESI, m/z): 542,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

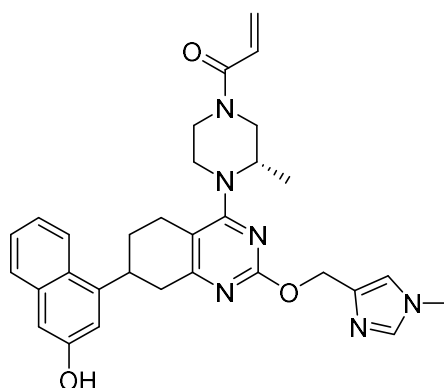
Ejemplo 53a



1-((3S)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(3-morfolinopropoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

[0931] El Ejemplo 53a se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 49a, excepto que en la Etapa 5 del Ejemplo 53a, se usó 3-morfolinopropan-1-ol disponible en el comercio en lugar de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol como el reactivo alternativo.

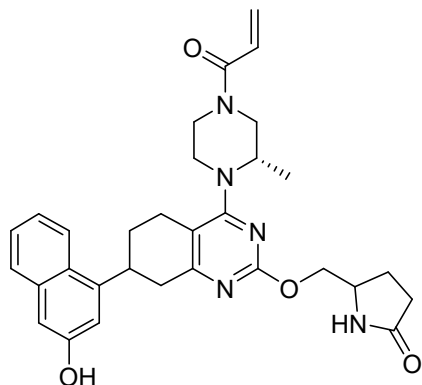
[0932] **Ejemplo 53a:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,07 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,0, 6,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,30 (ddt, $J = 8,0, 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 12,1, 2,4$ Hz, 2H), 6,95 – 6,73 (m, 1H), 6,17 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,72 (dt, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,44 – 3,97 (m, 5H), 3,85 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,44 (s, 1H), 3,21 – 3,01 (m, 2H), 3,00 – 2,64 (m, 3H), 2,37 (s, 5H), 2,12 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,94 – 1,75 (m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,08 – 0,95 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 572,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54a

1-((3S)-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

[0933] El Ejemplo 54a se reparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 49a, excepto que en la Etapa 5 del Ejemplo 54a, se usó (1-metil-1H-imidazol-4-il)metanol disponible en el comercio en lugar de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol como el reactivo alternativo.

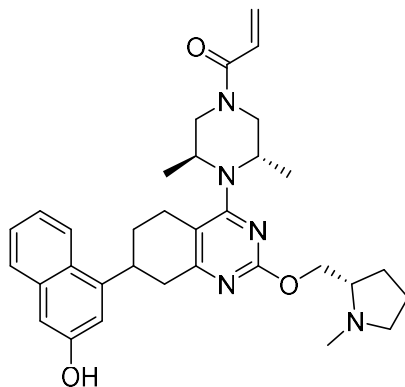
[0934] **Ejemplo 54a:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,06 (dt, $J = 17,2, 8,7$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 5,72 (dt, $J = 10,5, 2,3$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,16 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 11,8$ Hz, 0H), 3,87 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,73 – 3,56 (m, 4H), 3,46 (s, 1H), 3,11 (dt, $J = 18,4, 5,8$ Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,88 – 2,70 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,13 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,02 (dd, $J = 13,0, 6,5$ Hz, 2H). LCMS (ESI, m/z): 539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 55a

5-(((4-((S)-4-acryloyl-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

[0935] El Ejemplo 55a se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 49a, excepto que en la Etapa 5 del Ejemplo 55a, se usó 5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona disponible en el comercio en lugar de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol como el reactivo alternativo.

[0936] **Ejemplo 55a:** LCMS (ESI, m/z): 542,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 56a

1-(((3S,5S)-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

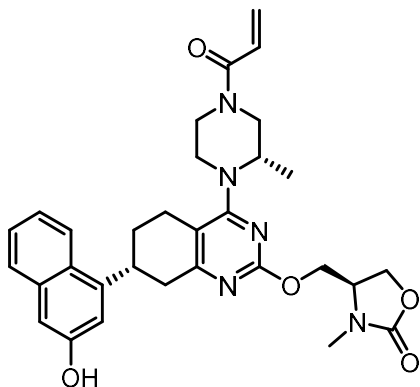
[0937] El Ejemplo 56a se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 49a, excepto que en la Etapa 3 del Ejemplo 56a, se usó ter-butil (3S,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato disponible en el comercio en lugar de ter-butil piperazin-1-carboxilato como el reactivo alternativo.

[0938] **Ejemplo 56a:** LCMS (ESI, m/z): 556,4 [M+H]⁺.

Ejemplos 57a, 57b, 57c y 57d

[0939] Los Ejemplos 57a, 57b, 57c y 57d se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 49a, excepto que en la Etapa 5 de los Ejemplos 57a, 57b, 57c y 57d, se usó 4-(hidroximetil)-3-metiloxazolidin-2-ona disponible en el comercio en lugar de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol como el reactivo alternativo.

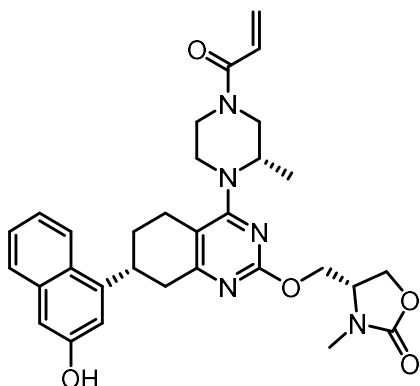
Ejemplo 57a: Pico 1 de cSFC (columna: Chiralpak-IA; fase móvil: MeOH con 0,1 % de NH₄OH; RT = 0,875 min):



(S)-4-((((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona

[0940] **Ejemplo 57a:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,0, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,01 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 6,94 – 6,73 (m, 1H), 6,16 (dd, J = 16,7, 6,7 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 3H), 4,23 – 4,01 (m, 3H), 3,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,65 – 3,44 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 18,3, 5,2 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,78 (s, 4H), 2,59 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,92 – 1,74 (m, 1H), 1,00 (ddd, J = 20,1, 13,9, 6,6 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 558,3 [M+H]⁺.

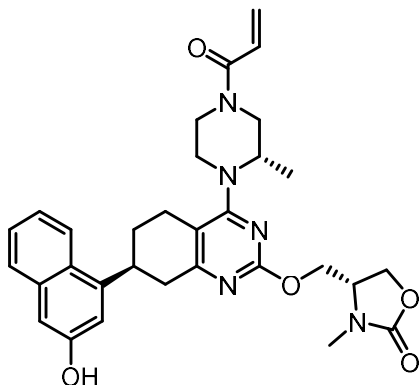
Ejemplo 57b: Pico 2 de cSFC (columna: Chiralpak-IA; fase móvil: MeOH con 0,1 % de NH₄OH; RT = 0,952 min):



(R)-4-(((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona

[0941] **Ejemplo 57b:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,01 (q, J = 2,4 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 22,1, 12,6 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 16,6, 6,7 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,50 – 4,26 (m, 4H), 4,22 – 4,02 (m, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,61 (d, J = 12,9 Hz, 0H), 3,51 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 18,3, 5,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,57 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,00 (ddd, J = 21,3, 14,4, 6,4 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 558,3 [M+H]⁺.

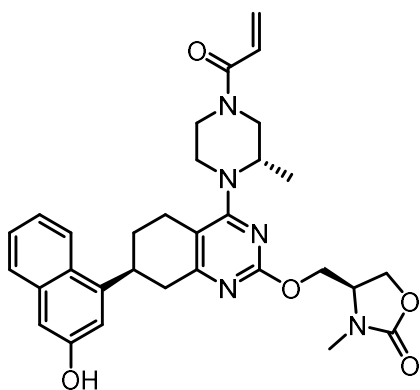
Ejemplo 57c: Pico 3 de cSFC (columna: Chiralpak-IA; fase móvil: MeOH con 0,1 % de NH₄OH; RT = 1,27 min):



(R)-4-(((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona

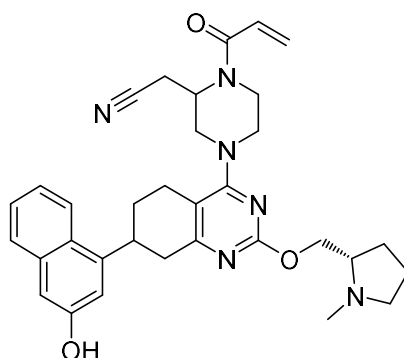
[0942] **Ejemplo 57c:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,0, 6,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 8,3, 6,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 6,83 (ddd, $J = 26,1, 16,4, 10,3$ Hz, 1H), 6,22 – 6,11 (m, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,50 – 4,28 (m, 3H), 4,24 – 4,04 (m, 4H), 3,88 (d, $J = 13,4$ Hz, 3H), 3,35 (s, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,79 (s, 4H), 2,59 – 2,49 (m, 2H), 2,12 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 57d: Pico 4 de cSFC (columna: Chiralpak-IA; fase móvil: MeOH con 0,1 % de NH_4OH ; RT = 1,63 min):

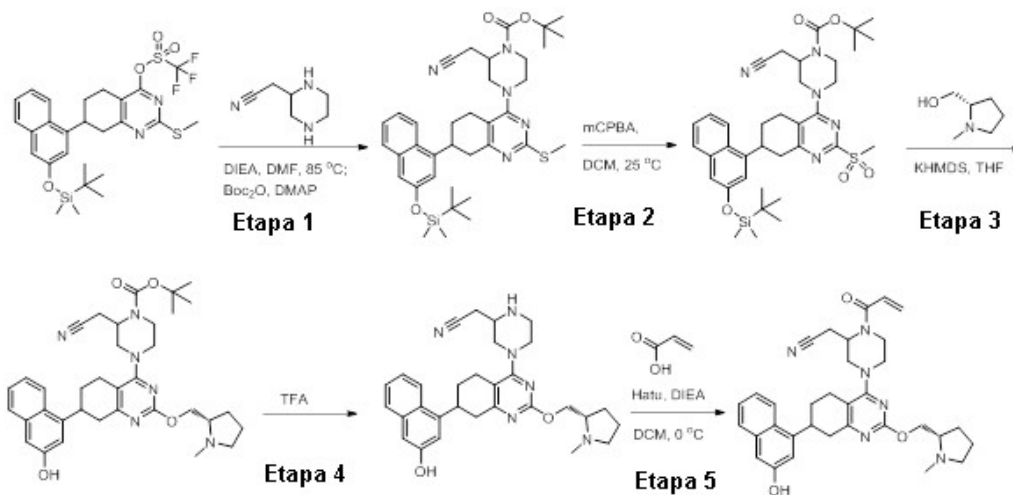


(S)-4-((((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)oxi)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona

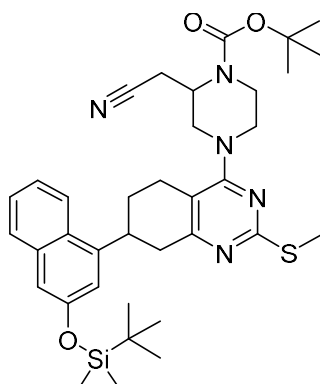
[0943] **Ejemplo 57d:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,0, 6,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 8,3, 6,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,05 – 6,94 (m, 2H), 6,93 – 6,73 (m, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,48 – 4,26 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 13,4$ Hz, 3H), 3,19 – 3,02 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,86 – 2,67 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,12 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 4H), 1,07 – 0,92 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 58a

2-(1-acriloil-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo



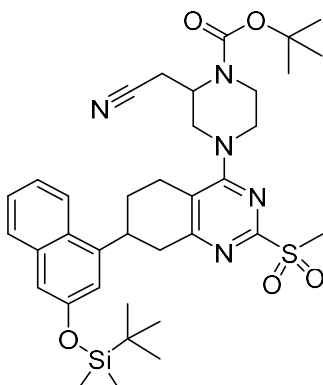
Etapa 1: ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0944] A una solución de [7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il] trifluorometansulfonato (500 mg, 0,855 mmol) en

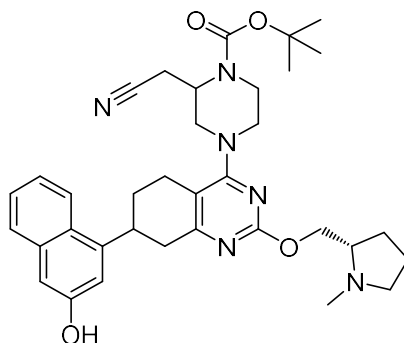
N,N-dimetilformamida (9,0 ml), se agregaron N,N-diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,4 mmol) y 2-(piperazin-2-il)acetonitrilo (245,0 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., luego se agregaron 4-dimetilaminopiridina (10,00 mg, 0,085 mmol) y di-ter-butil dicarbonato (577 mg, 2,57 mmol), luego se agitó a r.t. durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (392 mg, 69 %). LCMS (ESI, m/z): 660,4 [M+H]⁺.

Etapla 2: ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



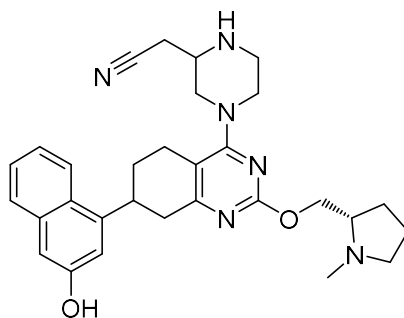
[0945] A una solución de ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (392 mg, 0,590 mmol) en tetrahidrofurano (12,0 ml), se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (333 mg, 1,49 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas, luego se inactivó mediante solución de NaHSO₃ (10ml). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (15 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con iPrOAc/Hep) para obtener ter-butil 4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 49 %). LCMS (ESI, m/z): 692,3 [M+H]⁺.

Etapa 3: ter-butil 2-(cianometil)-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0946] A una solución de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol (0,14 ml, 139 mg, 1,2 mmol,) en tetrahidrofurano (6,0 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,91 M) en tetrahidrofurano (1,3 ml, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C, luego se agregó una solución de ter-butil 4-[7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-metilsulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (400 mg, 0,58 mmol) en THF (3 ml). La reacción se dejó calentar suavemente hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se usó sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 613,3 [M+H]⁺.

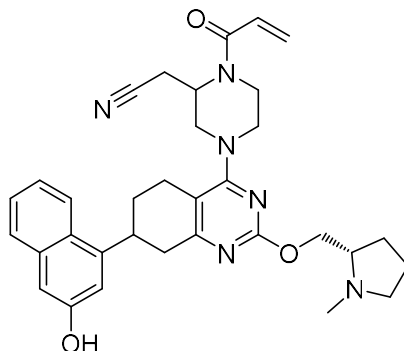
Etapa 4: 2-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0947] Una solución de ter-butil 2-(cianometil)-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (280 mg, 0,38 mmol) en ácido trifluoroacético al 5 % en hexafluoro-2-propanol (5,8 ml, 3,8 mmol) se agitó a r.t. durante 24 horas. La reacción se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener 2-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-

tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (84 mg, 43 %). LCMS (ESI, m/z): 513,2 [M+H]⁺.

Etapa 5: 2-(1-acriloil-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0948] A una solución de 2-(4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (A, 200 mg, 0,3902 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (252,1 mg, 0,340 ml, 1,951 mmol) en diclorometano (5170 mg, 3,902 ml, 60,7 mmol), se agregaron cloruro de acrilóilo (38,84 mg, 0,03493 ml, 0,4292 mmol) y HATU a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se sometió a HPLC de fase inversa para obtener 2-(1-acriloil-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo como un sólido blanco. Luego el compuesto se sometió a SFC quiral para obtener cuatro isómeros.

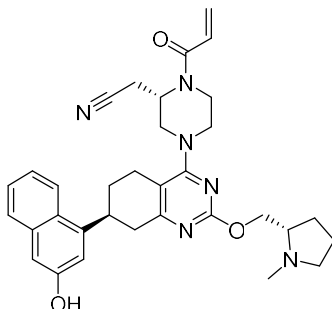
[0949] **Ejemplo 58a:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,05 – 6,77 (m, 4H), 6,18 (dt, J = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 5,07 – 4,32 (m, 2H), 4,31 – 4,17 (m, 1H), 4,17 – 3,99 (m, 2H), 3,86 (t, J = 16,4 Hz, 4H), 3,14 – 2,62 (m, 11H), 2,34 (d, J = 3,0 Hz, 4H), 2,16 (qd, J = 8,8, 2,8 Hz, 3H), 1,98 – 1,77 (m, 3H), 1,74 – 1,49 (m, 4H), 1,23 (s, 2H), 0,91 (ddd, J = 39,9, 10,0, 5,1 Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 567,3 [M+H]⁺.

Ejemplos 58b, 58c, 58d y 58e

[0950] El Ejemplo 58a se sometió a cSFC (columna: Chiralpak-IA; fase móvil: MeOH con 0,1 % de NH₄OH) para producir los Ejemplos 58b, 58c, 58d y 58e. 58b, 58c, 58d y 58e: LCMS (ESI, m/z): 567,3 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta de estos compuestos

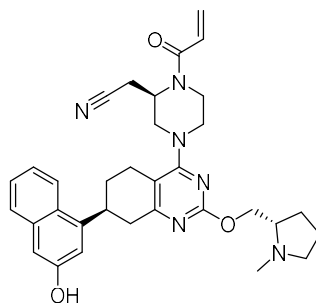
se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

Ejemplo 58b: Pico 1 de cSFC:



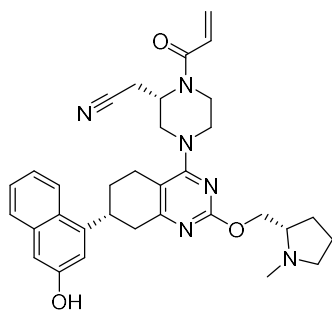
2-((S)-1-acriloil-4-((S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo

Ejemplo 58c: Pico 2 de cSFC:



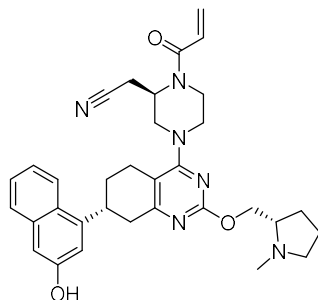
2-((R)-1-acriloil-4-((S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo

Ejemplo 58d: Pico 3 de cSFC:



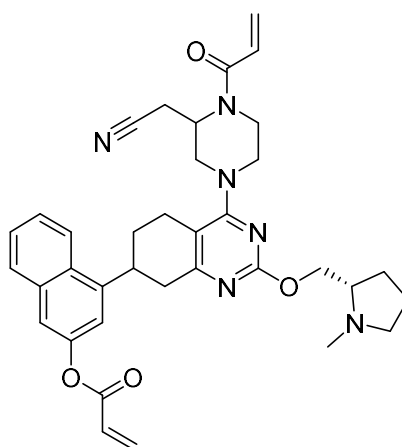
2-((S)-1-acriloil-4-((R)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo

Ejemplo 58e: Pico 4 de cSFC:



2-((R)-1-acryloyl-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Ejemplo 59a

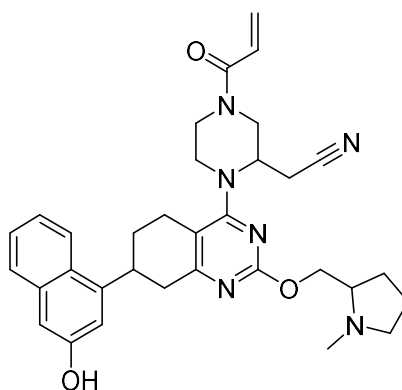


4-(4-(4-acríloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il)naftalen-2-il acrilato

[0951] El Ejemplo 59a se preparó como un subproducto de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 58a.

[0952] **Ejemplo 59a:** LCMS (ESI, m/z): 621,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

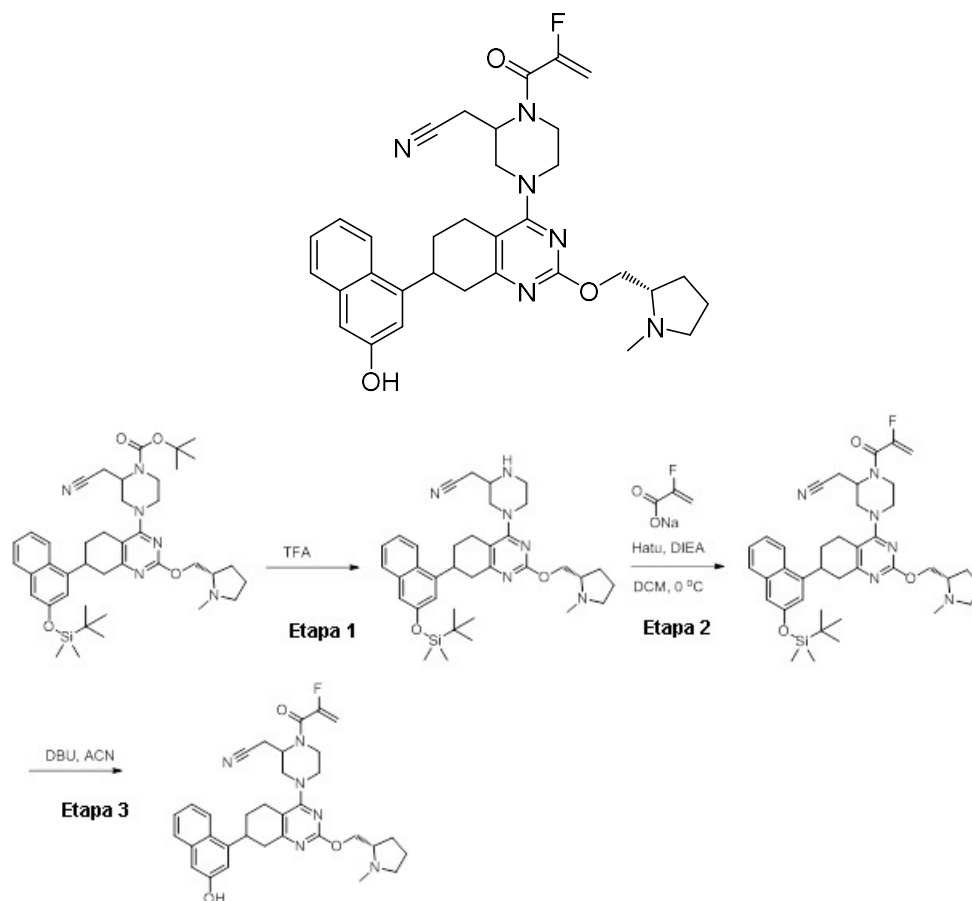


2-(4-acriloil-1-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

[0953] El Ejemplo 60 se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 58a, excepto que en la Etapa 1 del Ejemplo 60, se usó ter-butil 3-(cianometil)piperazin-1-carboxilato en lugar de 2-(piperazin-2-il)acetonitrilo como el reactivo alternativo.

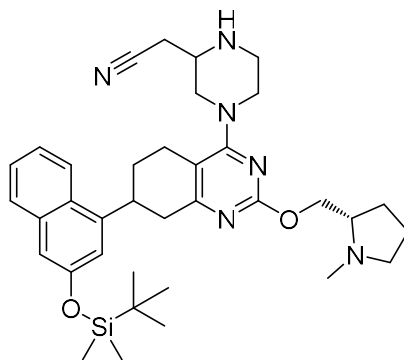
[0954] **Ejemplo 60:** LCMS (ESI, m/z): 621,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 61a



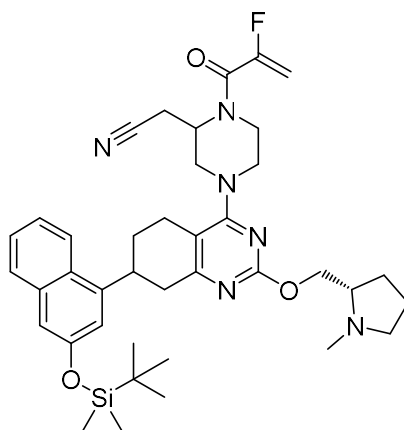
2-(1-(2-fluoroacriloil)-4-(7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Etapa 1: 2-(4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0955] Una solución de ter-butil 4-[7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[2-(S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (700 mg, 0,963 mmol) en ácido trifluoroacético al 5 % en hexafluoro-2-propanol (14,5 ml, 9,63 mmol) se agitó a r.t. durante 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. La reacción se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener 2-(4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (511 mg, 85 %). LCMS (ESI, m/z): 627,3 [M+H]⁺.

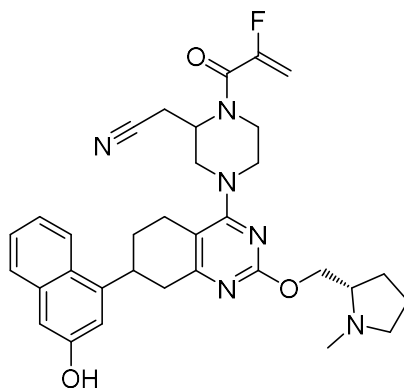
Etapas 2: 2-(4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0956] A una solución de 2-[4-[7-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-naftil]-2-[[2-(S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (258 mg, 0,41 mmol), 2-fluoroprop-2-enoiloxisodio (101,4 mg, 0,91 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,1 mmol) en DCM (8,0 ml), se agregó HATU (412 mg,

1,0 mmol) a 0 °C y se calentó hasta r.t. durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener 2-(4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperazin-2-il)acetonitrilo (254 mg, 88 %). LCMS (ESI, m/z): 699,3 [M+H]⁺.

Etapas 3: 2-(1-(2-fluoroacrililoil)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0957] A una solución de 2-(4-(7-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperazin-2-il)acetonitrilo (254 mg, 0,363 mmol) en acetonitrilo (18,0 ml) y agua (1,8 ml), se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,11 ml, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo. El producto crudo se sometió a HPLC de fase inversa para obtener 2-(1-(2-fluoroacrililoil)-4-(7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo como un sólido blanco. Luego el compuesto se sometió a SFC quirral para obtener cuatro isómeros.

[0958] **Ejemplo 61a:** LCMS (ESI, m/z): 585,3 [M+H]⁺.

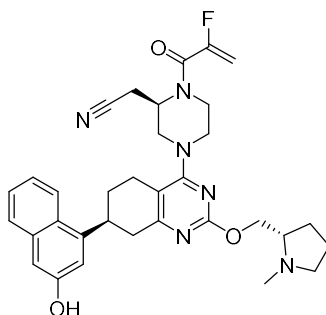
Ejemplos 61b, 61c, 61d y 61e

[0959] El Ejemplo 61a se sometió a cSFC (columna: Chiralpak-IA; fase móvil: MeOH con 0,1 % de NH₄OH) para producir los Ejemplos 61b, 61c, 61d y 61e. 61b, 61c, 61d y 61e: LCMS (ESI, m/z): 585,3 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta de estos compuestos

se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

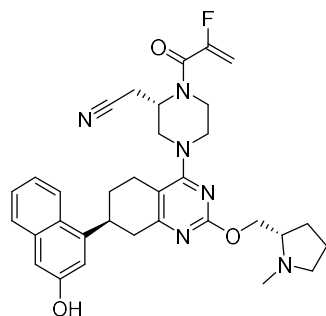
[0960] Ejemplos 61b, 61c, 61d y 61e: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 5,40 (ddd, J = 18,0, 4,1, 2,3 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 50,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,44 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 11,8 Hz, 4H), 3,67 – 3,51 (m, 1H), 3,09 (td, J = 12,8, 12,3, 6,9 Hz, 3H), 3,01 – 2,72 (m, 8H), 2,28 – 1,95 (m, 3H), 1,88 (d, J = 21,5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 61b: Pico 1 de cSFC:



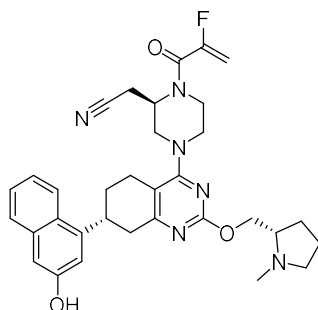
2-((R)-1-(2-fluoroacriloyl)-4-((S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Ejemplo 61c: Pico 2 de cSFC:



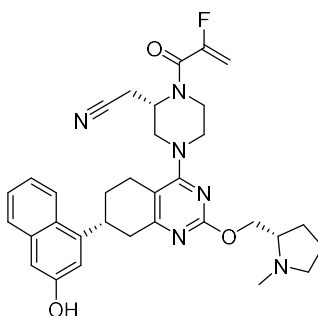
2-((S)-1-(2-fluoroacriloyl)-4-((S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Ejemplo 61d: Pico 3 de cSFC:



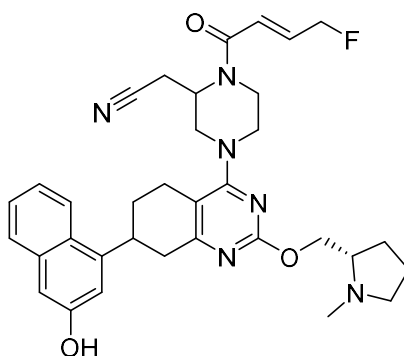
2-((R)-1-(2-fluoroacrililoil)-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Ejemplo 61e: Pico 4 de cSFC:



2-((S)-1-(2-fluoroacrililoil)-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Ejemplo 62a



2-(1-((E)-4-fluorobut-2-eniloil)-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

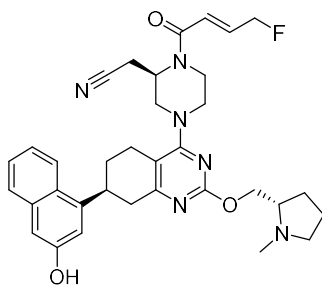
[0961] El Ejemplo 62a se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 61a, excepto que en la Etapa 2 del Ejemplo 62a, se usó ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico en lugar de 2-fluoroprop-2-enoiloxisodio como el reactivo alternativo.

[0962] **Ejemplo 62a:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,9, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,05 – 6,69 (m, 4H), 5,10 (t, J = 42,4 Hz, 3H), 4,52 (d, J = 69,0 Hz, 3H), 3,91 (d, J = 40,6 Hz, 4H), 3,16 – 2,69 (m, 11H), 2,15 (s, 2H), 1,88 (d, J = 24,6 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 599,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

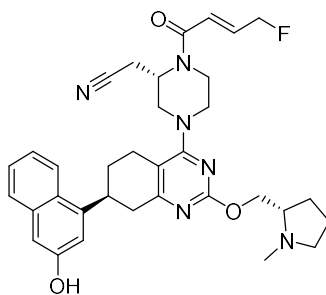
Ejemplos 62b, 62c, 62d y 62e

[0963] El Ejemplo 62a se sometió a cSFC (columna: Chiralpak-IA; fase móvil: MeOH con 0,1 % de NH_4OH) para producir los Ejemplos 62b, 62c, 62d y 62e. 62b, 62c, 62d y 62e: LCMS (ESI, m/z): 599,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta de estos compuestos se infirió a partir de los datos de potencia y una estructura de rayos X de proteína del Compuesto 21b.

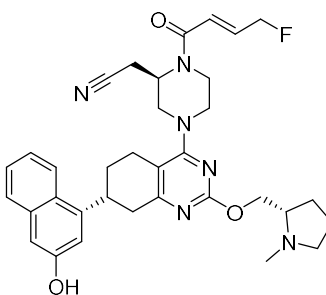
Ejemplo 62b: Pico 1 de cSFC:



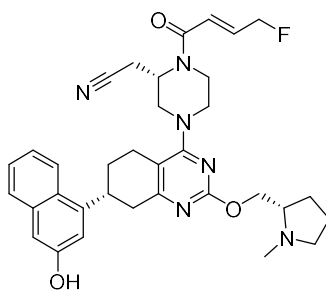
2-((R)-1-((E)-4-fluorobut-2-en-1-yl)-4-((S)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo

Ejemplo 62c: Pico 2 de cSFC:

2-((S)-1-((E)-4-fluorobut-2-en-1-yl)-4-((S)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Ejemplo 62d: Pico 3 de cSFC:

2-((R)-1-((E)-4-fluorobut-2-en-1-yl)-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

Ejemplo 62e: Pico 4 de cSFC:

2-((S)-1-((E)-4-fluorobut-2-en-1-yl)-4-((R)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

[0964] Los datos de los Ejemplos 1-62e se sintetizan en la Tabla 1.

Ejemplos biológicos

Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de G12C de K-Ras, SOS1, Raf RBD para la inhibición del intercambio de GTP

[0965] A fin de determinar la potencia de los compuestos para inhibir el intercambio de nucleótidos, se incubaron diversas concentraciones con G12C de K-Ras (25 nM durante la reacción, 12,5 nM final). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se agregó el factor de intercambio de GTP SOS1 (1,67 nM durante el intercambio, 1,25 nM final) para iniciar el intercambio de nucleótidos por GTP (200 μ M durante el intercambio, 150 μ M final). El nivel de intercambio de GTP se evaluó mediante la adición de un dominio de unión a Ras derivado de C-Raf y los anticuerpos de detección por HTRF Tb-anti-FLAG y D2-anti-his (Cis-Bio) a 50 nM, 1 nM y 12,5 nM, respectivamente. Después de 2 horas, la relación de emisión de 665nm con respecto a 615nm con 320nm de excitación se midió en un lector de placas Envision (Perkin Elmer).

[0966] El volumen de reacción final fue 20 μ l en una ProxiPlate-384F Plus (Perkin Elmer), en amortiguador que contenía 20 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 1 mM de MgCl₂, 0,1 % de BSA, 0,03 % de Tween-20 y 1 mM de DTT. G12C de K-Ras (residuos 2-188) y SOS1 (residuos 564-1049) tenían 6-His en el terminal N, y el constructo Raf-RBD (residuos 51-186 de RAF1) tenía una etiqueta Flag en el terminal N. Todos los constructos se expresaron en *E. coli* y tuvieron un sitio de escisión de Tev entre la etiqueta y la proteína de interés que no se usó durante la purificación. Los datos de HTRF se presentan más adelante en la Tabla 2.

Ensayo de transferencia Western para alquilación en células de G12C de K-Ras

[0967] Las células HCC1171 se mantuvieron en RPMI1640 enriquecido con 10 % de FBS. Las células se colocaron en una placa de 96 cavidades a 20,000 células/cavidad, y el día siguiente los compuestos se agregaron a las células. Después de 18 horas a 37 °C, las células se lisaron en amortiguador RIPA (Sigma R0278) con 0,5 % de SDS y cóctel de inhibidores de proteasa/fosfatasa. Después de mezclar exhaustivamente para permitir una lisis completa, los lisados se eliminaron mediante centrifugación antes de que se transfirieran 20 μ l de cada cavidad y se combinaran con amortiguador de carga y agente reductor. Después de calentar durante 10 minutos a 95°C, se cargaron 15 μ l de cada muestra en un gel de Tris-glicina al 4-20 % y se sometieron a electroforesis a 110V durante 165 minutos en amortiguador de corrida SDS-PAGE. Los geles se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa, se bloquearon durante 1 hora y se tiñeron durante la

noche a 4°C con anticuerpo primario contra K-Ras (policlonal Proteintech 12063-1-AP). La membrana luego se lavó exhaustivamente y se contratiñó con IRDye 800CW anti-conejo (LI-COR 926-32211) durante una hora a temperatura ambiente. Después de los lavados finales, la membrana se sometió a diagnóstico por imágenes a LI-COR Odyssey CLx a resolución media. La K-Ras alquilada era visible mediante un desplazamiento electroforético de la K-Ras no modificada. A fin de cuantificar este efecto, se usó el *software* LICOR para dibujar un rectángulo sobre bandas alquiladas o no alquiladas para cada cavidad y se midió la intensidad fluorescente (FI) total en cada una de estas bandas. Luego se usó la siguiente fórmula para calcular el % de alquilación: $FI_{(alquilada)} / (FI_{(alquilada)} + FI_{(no\ alquilada)}) * 100$ para cada cavidad.

[0968] Se usó una curva dosis-respuesta de 7 puntos para determinar la IC₅₀ para cada compuesto. Los datos de alquilación celular se presentan a continuación en la Tabla 2.

[0969] La Tabla 3 proporciona los resultados de los ensayos de HTRF y transferencia Western como se describió anteriormente en la presente.

Tabla 2.

Ejemplo N.º	IC ₅₀ según HTRF de G12C de K-Ras (µM)	EC ₅₀ según Western de HCC1171 de alquilación de G12C de K-Ras (µM)
1a	>50	10
1b	>50	10
2	0,84	6,1
3a	>50	30
3b	0,71	5,5
4a	>50	-
4b	0,39	1,3
5a	>20	3
5b	0,045	0,18
6a	2,3	3
6b	>50	3
7a	0,087	2,5
8a	3,5	3
8b	0,045	0,089
9a	4,2	-
9b	>50	-
10a	19	-
10b	0,27	1
11a	1,3	3
11b	<0,01	0,047
12a	0,61	1,1
12b	<0,01	0,0033
13a	2	-

Ejemplo N.º	IC50 según HTRF de G12C de K-Ras (µM)	EC50 según Western de HCC1171 de alquilación de G12C de K-Ras (µM)
13b	0,084	0,69
14a	>50	1
14b	>50	1
15a	0,068	0,43
15b	8,6	30
16	0,12	1,2
17	0,7	6,7
18a	0,024	0,28
19a	0,93	12
19b	>30	-
20a	<0,01	0,014
20b	1,4	2,1
21a	1,1	2,3
21b	<0,01	0,006
22a	0,02	0,1
22b	<0,01	0,0061
23a	0,72	1
23b	<0,01	0,0066
24a	>50	3
24b	0,021	0,49
25a	5,4	1
26	0,27	2,2
26a	0,18	1,2
26b	4,8	17
27a	0,089	0,34
27b	3	3
28a	0,13	1
28b	<0,01	0,023
29a	0,53	9,3
29b	<0,01	0,33
30a	0,011	0,04
30b	1,2	3
31a	<0,01	0,013
31b	0,25	2
32a	<0,01	0,12
32b	0,056	0,92
33a	<0,01	0,051
33b	0,3	2,2
34a	8,9	> 3
34b	0,68	1,2
34c	< 0,01	0,014
34d	< 0,01	0,0067
35a	0,19	0,55
35b	0,011	0,017

Ejemplo N.º	IC50 según HTRF de G12C de K-Ras (µM)	EC50 según Western de HCC1171 de alquilación de G12C de K-Ras (µM)
35c	0,022	0,046
35d	<0,01	0,00098
36a	0,36	0,27
36b	<0,01	0,006
37a	<0,01	0,0045
37b	2,2	1
38a	3,6	1
38b	<0,01	0,0032
38c	0,015	0,024
38d	1,7	1
39	0,18	0,72
40a	<0,01	0,1
40b	0,56	1
40c	1,2	1
40d	0,029	1
41a	0,5	0,88
41b	<0,01	0,0081
42a	2,7	3
42b	0,067	0,36
43	0,2	3
44a	>50	1
44b	8,7	1
45a	>50	-
46a	2	3
46b	0,23	0,97
47a	0,15	0,53
47b	1,5	3
47c	0,13	0,45
47d	<0,01	0,03
48a	0,011	0,15
49a	0,023	0,17
50a	0,16	0,17
51	0,046	0,33
52a	0,051	0,99
53a	0,022	0,23
54a	0,47	3
55a	1,4	6,7
56a	0,073	0,62
57a	20	3
57b	14	3
57c	0,053	0,83
57d	0,045	0,88
58a	0,028	0,01
58b	0,13	1,9

Ejemplo N.º	IC50 según HTRF de G12C de K-Ras (μM)	EC50 según Western de HCC1171 de alquilación de G12C de K-Ras (μM)
58c	0,029	0,34
58d	0,024	0,0063
58e	0,029	0,11
59a	0,25	0,029
60	0,026	1,3
61a	0,038	0,016
61b	0,64	2,8
61c	0,083	1,8
61d	0,028	0,011
61e	0,09	1,5
62a	0,018	0,014
62b	0,18	2,9
62c	0,073	1
62d	<0,01	0,0064
62e	0,66	0,45

Ensayo de estabilidad en sangre

[0970] Se llevó a cabo un ensayo de estabilidad en sangre usando sangre fresca con una concentración final de fármaco de 1 μM . Las mezclas de fármaco y sangre se incubaron a 37 °C durante 180 minutos. La semivida de afatinib y otros compuestos de prueba se indican en la Tabla 3.

Tabla 3.

Ejemplo N.º	Semivida (min)
12b	>540
20a	230
21b	>540
22b	>540
23b	280
28b	420
31a	410
34c	>540
34d	>540
35b	91
35d	87
36b	>540
37a	>540
38b	>540
38c	140
41b	200
Afatinib	75

Ensayo CTG de cultivo en 3D de viabilidad y selectividad de G12C de K-Ras

[0971] Una evaluación de proliferación puede evaluar el efecto de los compuestos sobre la viabilidad y especificidad para líneas celulares cancerosas dirigidas por G12C de K-Ras. Una evaluación de proliferación se lleva a cabo usando 3 líneas dirigidas por G12C (H358, HCC1171 y HCC1792) y 2 líneas no dirigidas por G12C (PC-9 y A427) en placas de adherencia ultrabaja para estimular el crecimiento de esferoides 3D. El Día 1, se siembran 1000 células por cavidad en placas negras de adherencia ultrabaja de fondo redondo transparente de 384 cavidades (Corning 3830) en 50 µl de medio RPMI1640 enriquecido con 10 % de FBS y 2mM de L-glutamina. El día siguiente, se agregan diversas concentraciones de compuestos, usando una titulación de dosis-respuesta a partir de 20 uM y manteniendo constante a 0,3 % la cantidad de DMSO final. Siete días después de la adición de compuestos, la cantidad de células viables se determina agregando 40 µl de reactivo 3D CTG (Promega G9683) que lisa las células y genera una señal de luciferasa en proporción con la cantidad de ATP liberada. Las placas se agitan vigorosamente durante 25 minutos. Luego las placas se incuban durante 10 minutos más. A continuación, las placas se centrifugan brevemente antes de leer la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). La luminiscencia de cavidades tratadas solo con DMSO se usa para determinar la proliferación total, y 1 uM de estaurosporina se usa para determinar 100 % de inhibición.

[0972] Las características divulgadas en la descripción anterior o las reivindicaciones siguientes, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para llevar a cabo la función divulgada o un método o proceso para lograr el resultado divulgado, según corresponda, se pueden utilizar, por separado o en cualquier combinación de dichas características, para realizar la invención en sus diversas formas.

[0973] La invención anterior se describió en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, para mayor claridad y comprensión. Será evidente para una persona del oficio de nivel medio que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, cabe destacar que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no limitativa. El alcance de la invención, por lo tanto, no debería determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debería determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tales reivindicaciones tienen derecho.

[0974] Las patentes, solicitudes publicadas y literatura científica a las que se hace referencia en la presente establecen el conocimiento de las personas del oficio de nivel medio y se incorporan por referencia en su totalidad como si cada una se indicara de manera específica e individual.