COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud internacional con número de serie PCT/CN2018/114788, presentada el 9 de noviembre de 2018, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

[0002] Esta invención pertenece a compuestos de anillo fusionado de la Fórmula (I), 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.

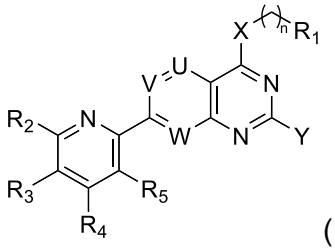
[0004] Ras mutante tiene una actividad de GTPasa reducida, que prolonga su conformación activada, promoviendo de este modo la señalización dependiente de Ras y la supervivencia o el crecimiento de la célula cancerosa. La mutación en Ras que afecta su capacidad de interactuar con GAP o de volver a convertir 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). G12D y G13D son otras mutaciones frecuentes. 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] En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la Fórmula (I):



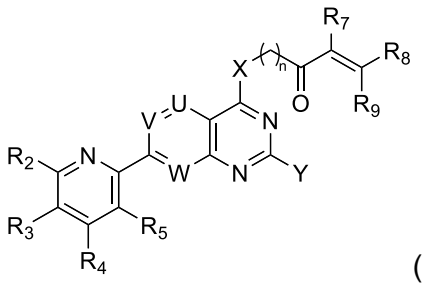
(I)

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

en donde,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y, U, V, W y n son como se definen en la presente.

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

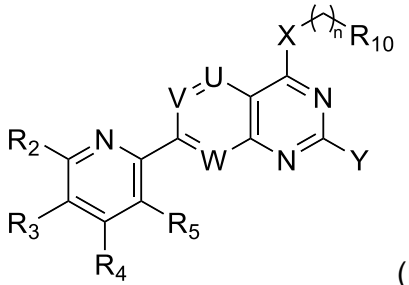


(II)

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

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_8, R_9, X, Y, U, V, W y n son como se definen en la presente.

[0008] También se divulga un compuesto de la Fórmula (III):

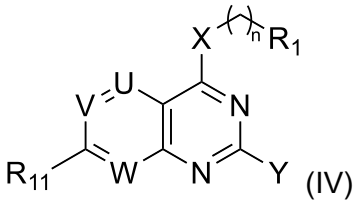


(III)

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

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_{10}, X, Y, U, V, W y n son como se definen en la presente.

[0009] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

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

en donde R_1, R_{11}, X, Y, U, V, W y n son como se definen en la presente.

[0010] 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.

[0011] 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.

[0012] Otro aspecto incluye un método para regular la actividad de una proteína mutante 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.

[0013] 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.

[0014] Otro aspecto incluye un método para inhibir la metástasis tumoral, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la invención a un individuo que lo necesita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

DEFINICIONES

[0015] El término “halógeno” o “halo” se refiere a F, Cl, Br o I. Además, los términos tales como “haloalquilo” pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo.

[0016] 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 (C_{1-18}). En otros ejemplos, el radical alquilo es C_{1-12}, C_{1-10}, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4} o C_{1-3}. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, $–CH_3$), etilo (Et, $–CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $–CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $–CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $–CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $–C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($–CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($–CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($–CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($–CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($–CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($–CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($–CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($–C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($–CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($–CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($–C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($–CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($–C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($–CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo y 1-octilo.

[0017] El término “amino” se refiere a $–NH_2$.

[0018] El término "alquilamino" se refiere a –NH–alquilo.

[0019] El término "dialquilamino" se refiere a $–N(alquilo)_2$.

[0020] El término “oxo” se refiere a =O.

[0021] El término “carboxi” se refiere a –C(=O)OH.

[0022] El término “carbamoílo” se refiere a $–C(=O)NH_2$.

[0023] El término "alcanoílo" se refiere a –C(=O)–alquilo.

[0024] El término “hidroxialcanoílo” se refiere a –C(=O)-hidroxialquilo.

[0025] El término “alcanoilamino” se refiere a –NH–C(=O)–alquilo.

[0026] El término "alcoxi" se refiere a –O–alquilo.

[0027] El término "alcoxialquilo" se refiere a un alquilo sustituido con un sustituyente alcoxi.

[0028] La expresión “dialquilamino ciclopropilo” se refiere a un ciclopropilo sustituido con un sustituyente dialquilamino.

[0029] El término "alquilsulfanilo" se refiere a –S(=O)–alquilo.

[0030] El término "alquilsulfonilo" se refiere a $–S(=O)_2$–alquilo.

[0031] El término "alquilsulfonilamino" se refiere a $–NH–S(=O)_2$–alquilo.

[0032] El término "alquiltio" se refiere a –S–alquilo.

[0033] El término "haloalquiltio" se refiere a –S-haloalquilo.

[0034] El término "aminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente amino.

[0035] El término "carbamoilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente carbamoílo.

[0036] El término "carboxialquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente carboxi.

[0037] Los términos “ciano” o “nitrilo” se refieren a –C≡N o –CN.

[0038] El término "cianoalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente ciano.

[0039] El término "haloalcoxi" se refiere a –O–haloalquilo.

[0040] El término "heterociclilamino" se refiere a –NH–heterociclilo.

[0041] El término "hidroxi" se refiere a –OH.

[0042] El término "hidroxialquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente hidroxi.

[0043] 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 (C_{2-18}). En otros ejemplos, el radical alquenilo es C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6} o C_{2-3}. Los ejemplos incluyen, entre otros, etenilo o vinilo (–CH=CH_2), prop-1-enilo (–CH=$CHCH_3$), prop-2-enilo (–CH_2CH=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.

[0044] 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 (–C≡CH), prop-1-inilo (–C≡CCH_3), prop-2-inilo (propargilo, –CH_2C≡CH), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

[0045] El término "alquileno” 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 alquileno divalente es de uno a dieciocho átomos de carbono (C_{1-18}). En otros ejemplos, el grupo alquileno 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 alquileno de ejemplo incluyen metileno (–CH_2–), 1,1-etilo (–CH(CH_3)–), (1,2-etilo (–CH_2CH_2–), 1,1-propilo (–CH(CH_2CH_3)–), 2,2-propilo (–C(CH_3)$_2$–), 1,2-propilo (–CH(CH_3)CH_2–), 1,3-propilo

(–$CH_2CH_2CH_2$–), 1,1-dimetilet-1,2-ilo (–$C(CH_3)_2CH_2$–), 1,4-butilo (–$CH_2CH_2CH_2CH_2$–), y similares.

[0046] 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.

[0047] 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 C_7-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, ciclononilo, 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.

[0048] 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 cicloalquenilos 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 cicloalquenilos 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]deceno.

[0049] 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, SO_2), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente (por ejemplo, $[NR_4]^+Cl^-$, $[NR_4]^+OH^-$). Los heterociclos de ejemplo son oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranoilo, dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, hexahidrotiopiranilo, hexahidropirimidinilo, oxazinanilo, tiazinanilo, tioxanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, oxazepanilo, diazepanilo, 1,4-diazepanilo, diazepinilo, tiazepinilo, tiazepanilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxoisotiazolidinonilo, 1,1-dioxoisotiazolilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo, 4,5,6,7-tetrahidro[2H]indazolilo, tetrahidrobenzoimidazolilo, 4,5,6,7-

tetrahidrobenzo[d]imidazolilo, tiazinilo, oxazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, tiapiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, pirimidin-2,4-dionilo, piperazinonilo, piperazindionilo, pirazolidinilimidazolinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, azaespiro[3.5]nonanilo, azaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decan-2-onilo, azaespiro[5.5]undecanilo, tetrahidroindolilo, octahidroindolilo, tetrahidroisoindolilo, tetrahidroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo.

[0050] El término “metilheterociclilo” se refiere a un heterociclilo sustituido con un grupo metilo.

[0051] 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 e indolilo.

[0052] 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, tetrahidrofurano, 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.

[0053] 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.

[0054] "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.

[0055] 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 alcanoílo (por ejemplo, acetilo), aroílo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaroílo (por ejemplo, piridinoílo).

[0056] 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.

[0057] 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), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmulas (Ia)-(Ik), 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).

[0058] 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 1 sustituyente. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 4 sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 5 sustituyentes.

[0059] 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.

[0060] 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.

[0061] 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.

[0062] 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, ácido salicílico y similares.

[0063] 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.

[0064] 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).

[0065] Una formulación “estéril” es aséptica o no tiene ningún microorganismo vivo ni sus esporas.

[0066] 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, confórmeros y similares.

[0067] 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.

[0068] 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.

[0069] El término “enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto, que son imágenes especulares entre sí que no se pueden superponer.

[0070] 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 1 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.

[0071] 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.

[0072] 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 confórmeros individuales.

[0073] 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.

[0074] 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.

[0075] Los productos de metabolitos se identifican normalmente mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^{3}H) 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.

[0076] 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 ^{2}H, ^{3}H, ^{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 ^{3}H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuesto. Los isótopos titulados (^{3}H) 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, ^{2}H), 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 por un reactivo marcado de manera no isotópica.

[0077] 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.

[0078] 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 de 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-metilendioxibencilo, 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.

[0079] 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.

[0080] 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.

[0081] 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.

[0082] 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.

[0083] 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 hidroxi, –CO–R, –CO–OR o –CO–O–R–O–CO–R, en donde R es un grupo monovalente o divalente, por ejemplo, alquilo, alquileno o arilo o un grupo que tiene la Fórmula –C(O)–O–CP1P2–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.

[0084] 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 hidroxi libres pueden derivar como profármacos mediante la conversión del grupo hidroxi en un grupo, tal como, entre otros, un grupo éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxicarbonilo, 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 hidroxi y amino, como los profármacos de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxi. También se abarca la derivatización de grupos hidroxi 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})alcoxicarboniloximetilo, N-(C_{1-6})alcoxicarbonilaminometilo, 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, $P(O)(OH)_2$, $–P(O)(O(C_{1-6})alquilo)_2$ o glicosilo (el radical que se genera de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

[0085] 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 sulfoniloxi. Los grupos sulfoniloxi de ejemplo, incluyen, entre otros, grupos alquilsulfoniloxi (por ejemplo, metil sulfoniloxi (grupo mesilato) y trifluorometilsulfoniloxi (grupo triflato)) y grupos arilsulfoniloxi (por ejemplo, p-toluensulfoniloxi (grupo tosilato) y p-nitrosulfoniloxi (grupo nosilato)).

[0086] 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.

[0087] 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.

[0088] Una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, 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).

[0089] “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 o durante el curso de una patología clínica. 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.

[0090] 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.

[0091] Las expresiones "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan 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.

[0092] 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.

[0093] 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.

[0094] 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).

[0095] 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, que se incorpora 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.

[0096] 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 ^{2}H, ^{3}H, ^{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 ^{3}H y ^{14}C) pueden ser útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato o compuesto. Los isótopos titulados (es decir, ^{3}H) 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, ^{2}H), 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.

[0097] 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.

[0098] 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.”

[0099] 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.

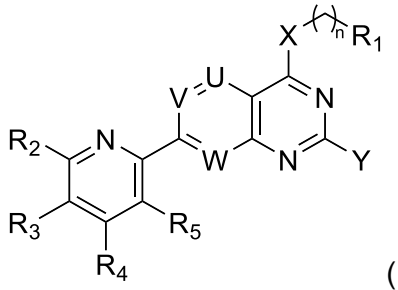
[0100] Como se usa en la presente, “un” o “una” se refiere a una o más, a menos que se indique claramente lo contrario. Como se usa en la presente, “otro” significa al menos un segundo o más.

[0101] Los títulos usados en la presente solo se usan con fines organizativos.

INHIBIDORES DE RAS

[0102] En un aspecto, la invención proporciona compuestos que son capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína mutante en G12C, G12D o G13D K-Ras, H-Ras o N-Ras.

[0103] Como se indica, un aspecto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

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

en donde,

R_1 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;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)NH(CH_3)-(C_{1-6} alquilenil)N(CH_3)$_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6}

haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y ciclopropilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c}) o N;

cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

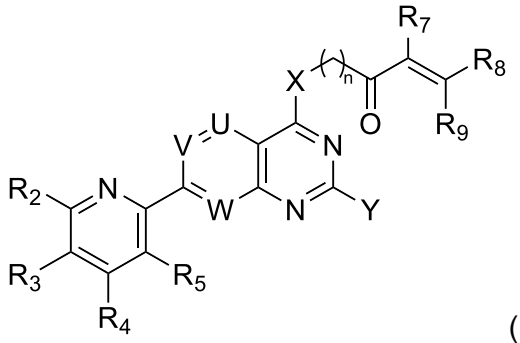
[0104] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R^1 es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C K-Ras.

[0105] 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^1 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.

[0106] 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^1 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.

[0107] En la definición anterior de R^1, 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 espectroscopia de RMN para validar la especificidad con la que la molécula se unió a G12C.

[0108] En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

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

en donde,

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)$NH(CH_3)$-(C_{1-6} alquilenil)$N(CH_3)_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y ciclopropilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R_8 y R_9 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, 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_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-12} dialquilamino y C_{1-6} haloalcoxi;

o

R_7 y R_8 juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos, o R_7 y R_8 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_9 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;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

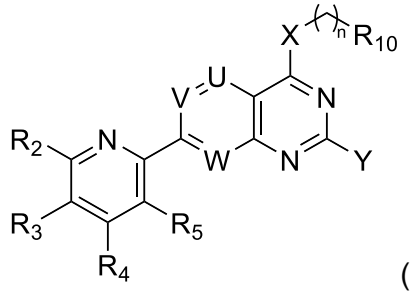
V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c}) o N;

cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

[0109] En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

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

en donde,

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)NH(CH_3)-(C_{1-6} alquilenil)N(CH_3)$_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y ciclopropilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3}

haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi;

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en R_{10a} y –C(O)-R_{10a};

R_{10a} se selecciona del grupo que consiste en oxiranilo y aziridinilo;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c}) o N;

cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

[0110] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_2 se selecciona del grupo que consiste en NH_2 y –NHR; y R es C_{1-6} alquilo.

[0111] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_2 es NH_2. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_2 es -NHR, en donde R es C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_2 es -NHR, en donde R es $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN o CH_3.

[0112] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y ciclopropilo. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_3 es C_{1-3} alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) o C_{1-3} haloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ o $-CH_2CF_3$). En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_3 es hidrógeno. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 es hidrógeno, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo o ciclopropilo. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 es hidrógeno o halo. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 es C_{1-3} alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 es metilo. Aun en otra forma

de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 es $-CF_3$. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 es hidrógeno.

[0113] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es C_{1-6} haloalquilo. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es C_{1-3} haloalquilo. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es C_{1-3} alquilo. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es C_{1-3} haloalcoxi. Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es H, CH_3, CHF_2, CF_3, OCF_3, CH_2CF_3, halo o ciclopropilo. Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es CF_3.

[0114] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es CF_3, y R_2 es NH_2.

[0115] En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_2 es NH_2, R_4 es C_{1-3} alquilo, y R_5 es CF_3.

[0116] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_5 es ciclopropilo.

[0117] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, al menos dos de R_2, R_3, R_4 y R_5 son diferentes de H.

[0118] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico, al menos tres de R_2, R_3, R_4 y R_5 son diferentes de H.

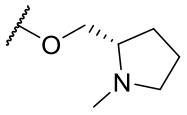
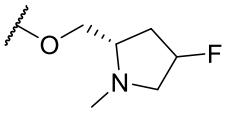
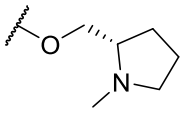
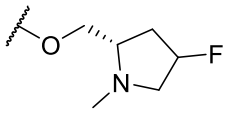
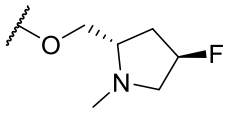
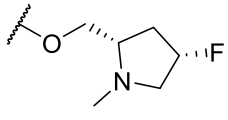
[0119] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

[0120] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{6-14} arilo, que se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

[0121] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_6 arilo, que se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi. De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el C_6 arilo es no sustituido. De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el C_6 arilo se sustituye con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente halo.

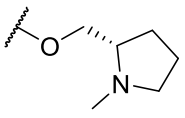
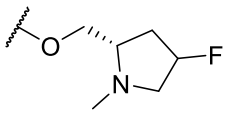
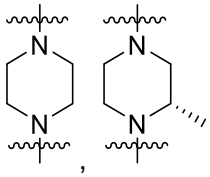
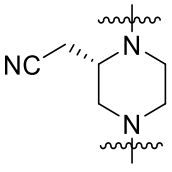
[0122] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es $–L-Y_1$. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, L es O o $N(L^a)$. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, L es O. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y_1 es C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con un

sustituyente heterociclilo o metilheterociclilo de 4 a 10 miembros. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y_1 es C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo o metilheterociclilo de 4 a 10 miembros. Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y_1 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo o metilheterociclilo de 4 a 10 miembros. En otra forma de realización, por ejemplo, de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y_1 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo o metilheterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el sustituyente heterociclilo o metilheterociclilo comprende al menos 1 heteroátomo de nitrógeno. En una forma de realización, el sustituyente heterociclilo o metilheterociclilo es una porción pirrolidinilo. En una forma de realización, el pirrolidinilo se sustituye con F. En una forma de realización, cada una de las porciones heterociclilo y metilheterociclilo se sustituyen independientemente, de manera opcional, con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NH_2, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo o C_{1-6} hidroxialquilo.

[0123] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  o  . En una forma de realización, Y es  . En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  .

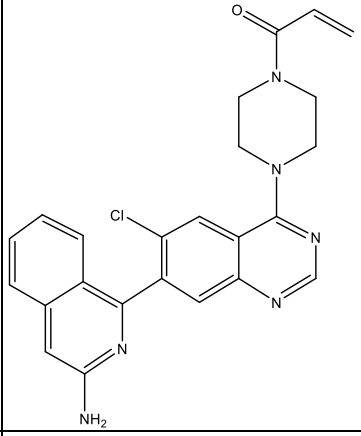
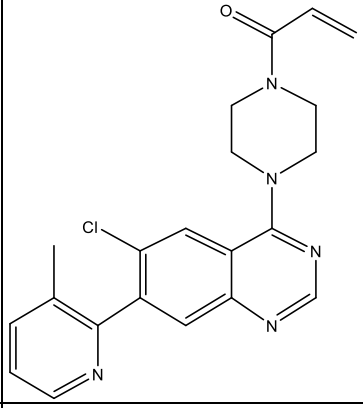
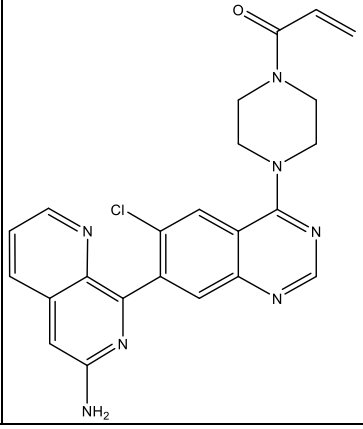
[0124] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6a} es hidrógeno, halo o C_{1-3} alquilo. De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6b} es hidrógeno, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi o ciclopropilo. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6b} es hidrógeno, halo o C_{1-3} haloalquilo. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6b} es halo o C_{1-3} haloalquilo. En otra forma de realización, R_{6b} es halo (por ejemplo, Cl o F). Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6b} es Cl. En otra forma de realización, R_{6b} es CF_3 o CHF_2. De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6c} es hidrógeno o halo. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6c} es hidrógeno. En una forma de realización, R_{6c} es halo. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6b} y R_{6c} son independientemente halo. En otra forma de realización, R_{6b} es halo, y R_{6c} es hidrógeno.

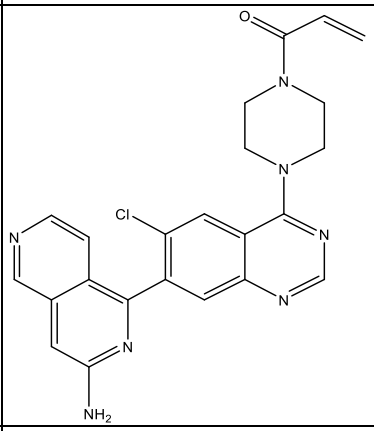
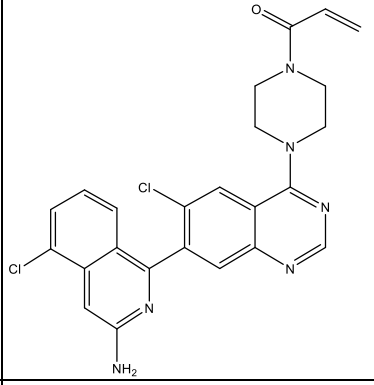
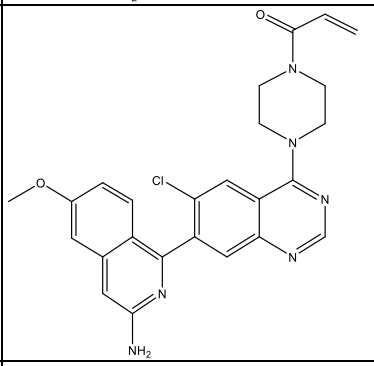
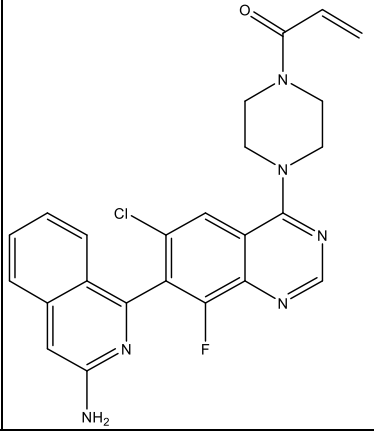
[0125] En la presente también se proporcionan compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

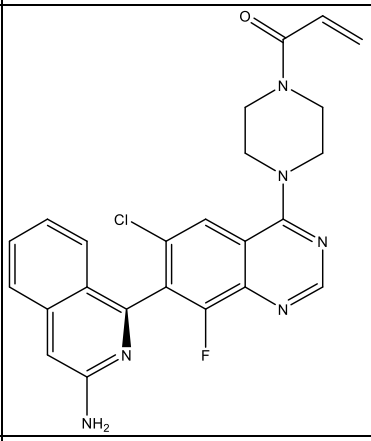
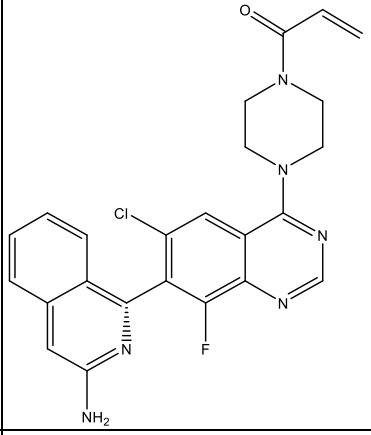
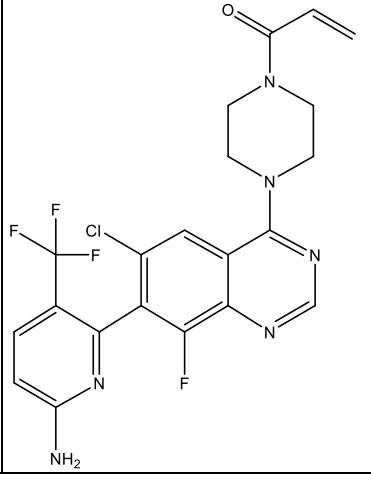
Y es  o  ; X es  , o  ; R_2 es NH_2; R_3 es hidrógeno; R_4 es hidrógeno o C_{1-3} metilo; y R_5 es CF_3.

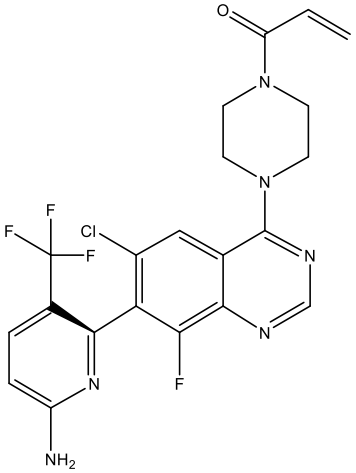
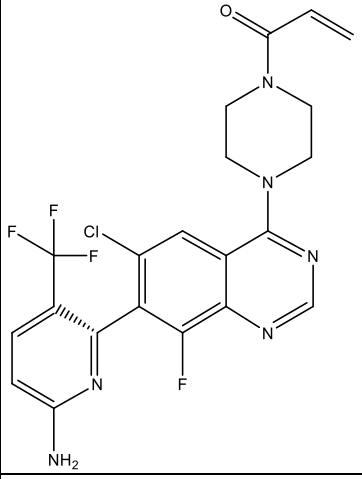
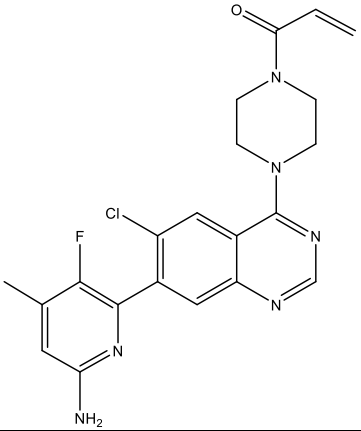
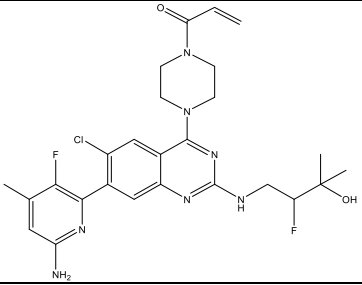
[0126] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de estas aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos en la Tabla 1, que se muestran a continuación o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

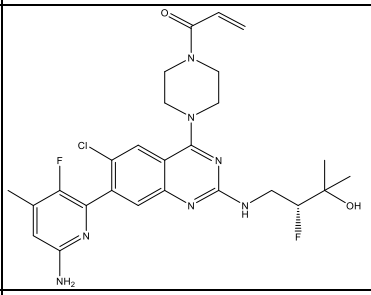
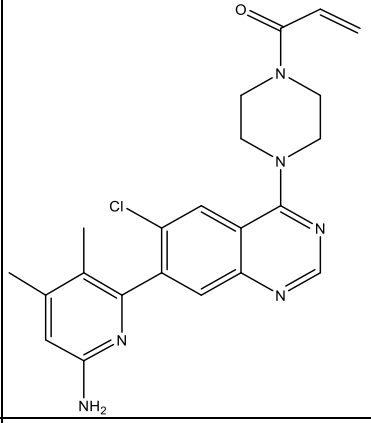
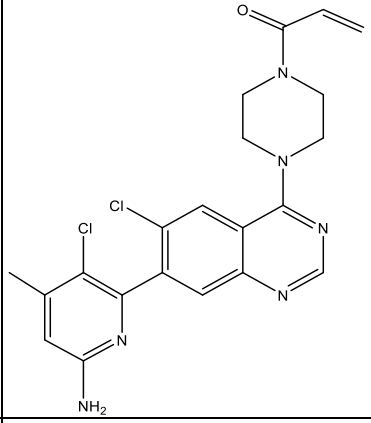
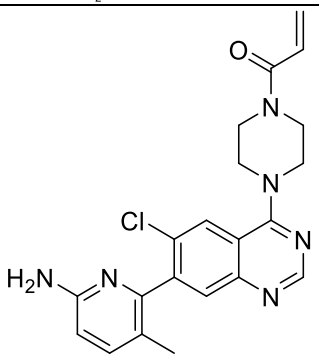
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la presente divulgación. Las sales de dichos compuestos también se contemplan. Ver la sección de Ejemplos para la preparación de dichos compuestos. Los compuestos que no tienen detalles de preparación descritos explícitamente en los Ejemplos se pueden preparar mediante 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.

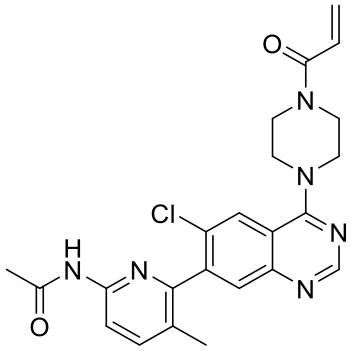
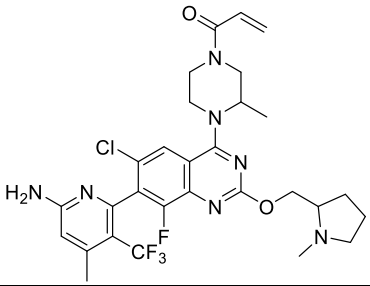
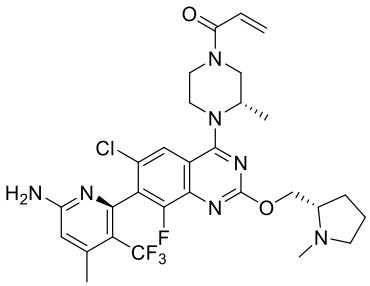
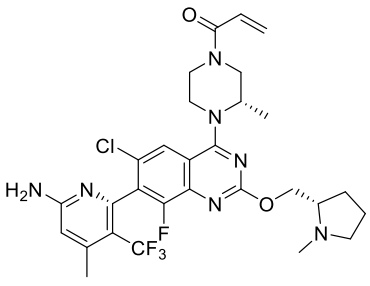
Compuesto n.º	**Estructura**	**Nombre del compuesto**
1		1-[4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
2		1-[4-[6-cloro-7-(3-metil-2-piridil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
3		1-[4-[7-(6-amino-1,7-naftiridin-8-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

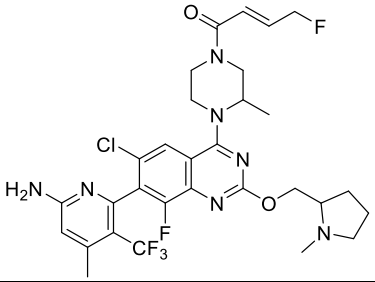
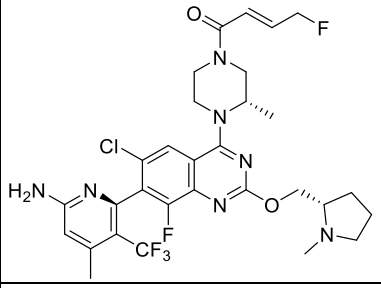
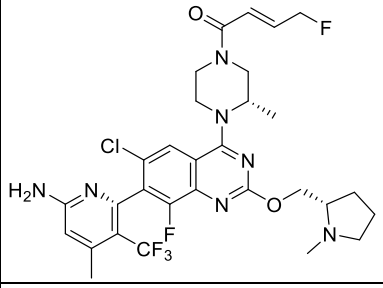
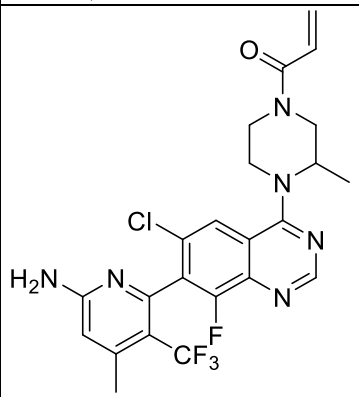
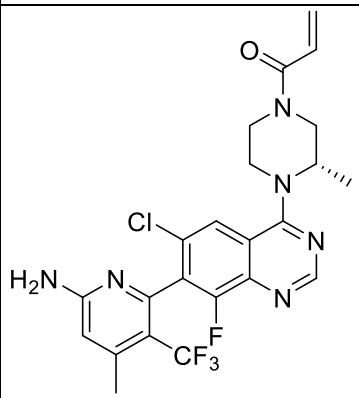
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
4		1-[4-[7-(3-amino-2,6-naftiridin-1-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
5		1-[4-[7-(3-amino-5-cloro-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
6		1-[4-[7-(3-amino-6-metoxi-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

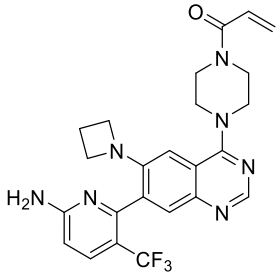
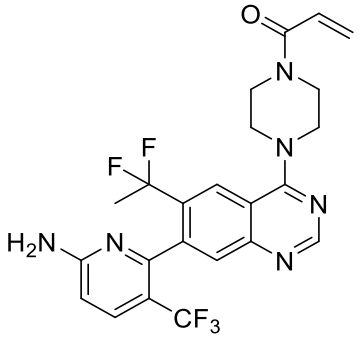
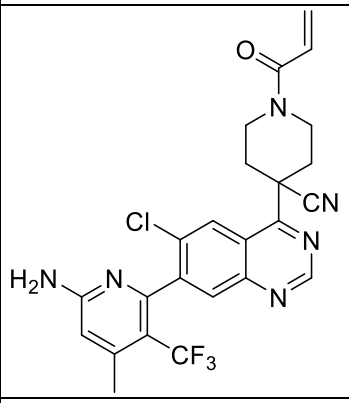
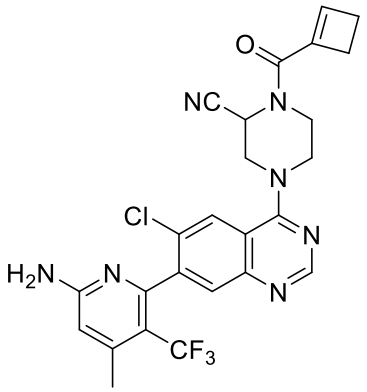
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
7		(S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
8		(R)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

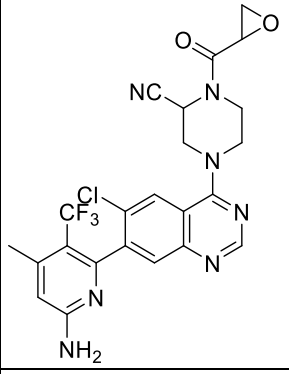
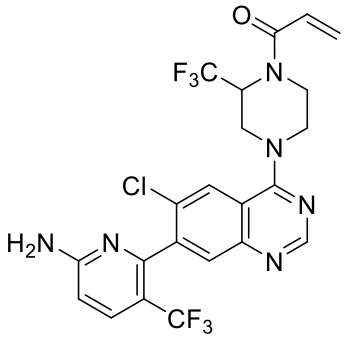
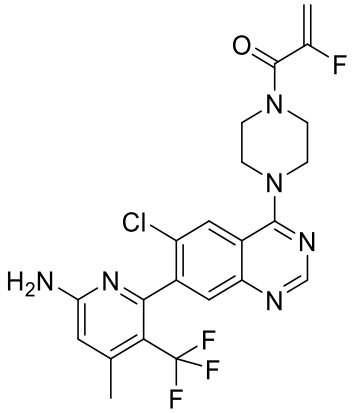
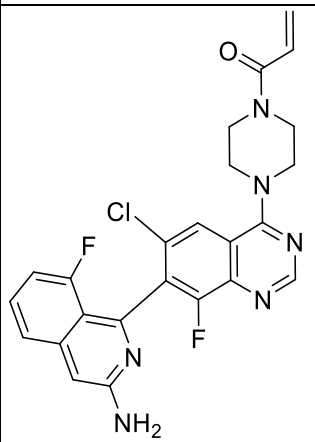
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
9		(S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
10		(R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
11		1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

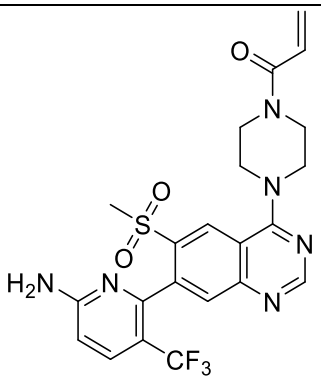
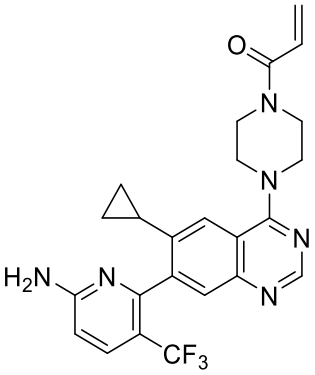
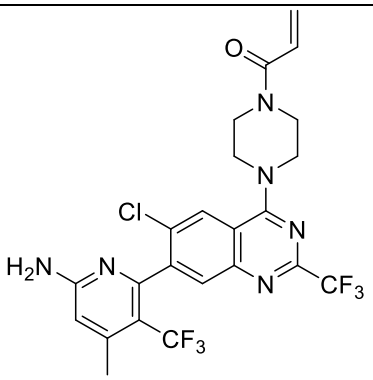
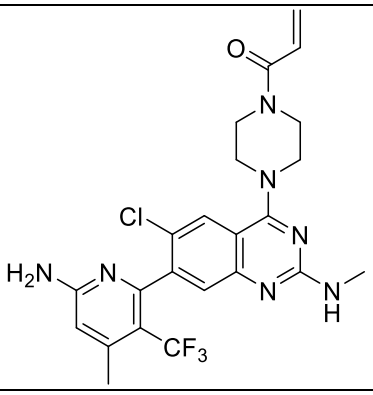
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
12		(R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
13		1-(4-(7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
14		1-(4-(7-(6-amino-3-cloro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
15		1-(4-(7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

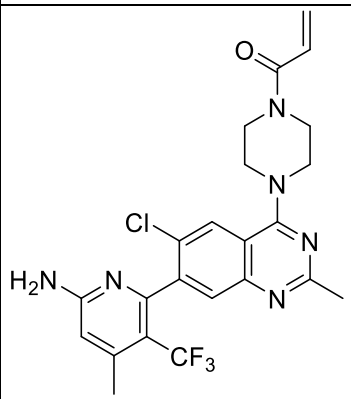
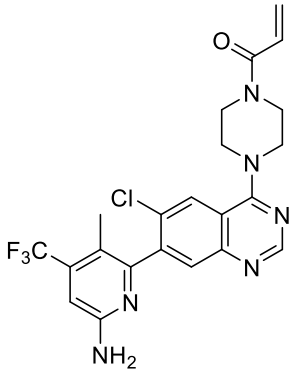
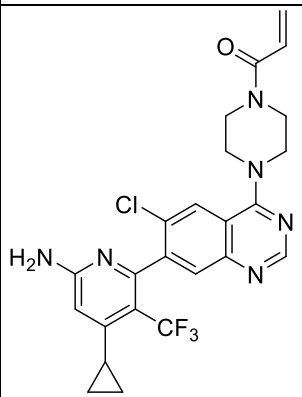
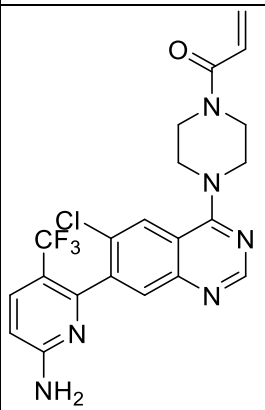
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
16		N-(6-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-il)acetamida
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
17a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
17b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

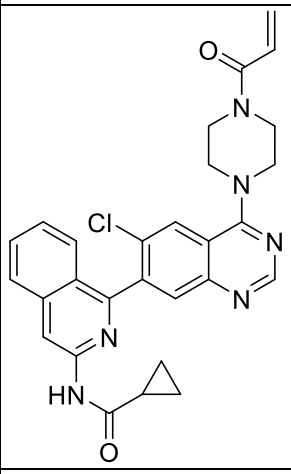
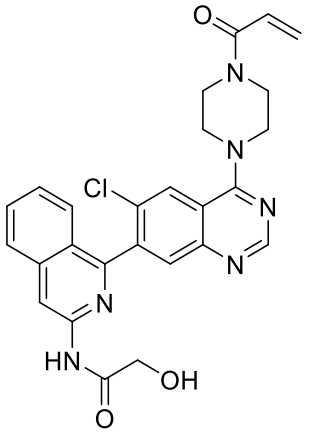
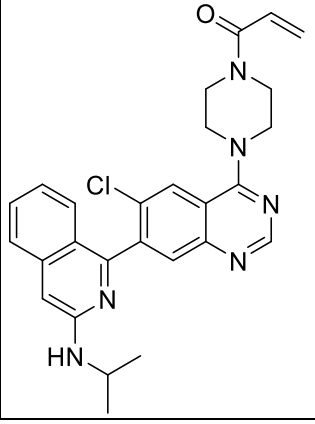
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona
18a/18b		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona
18a/18b		(E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
19		1-((3S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

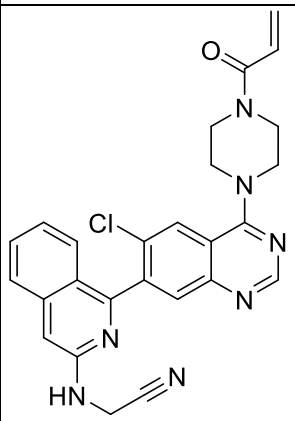
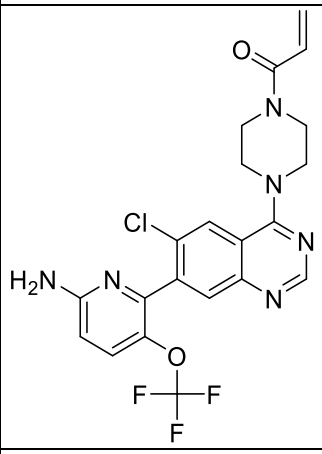
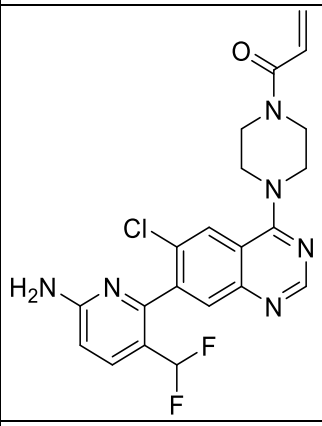
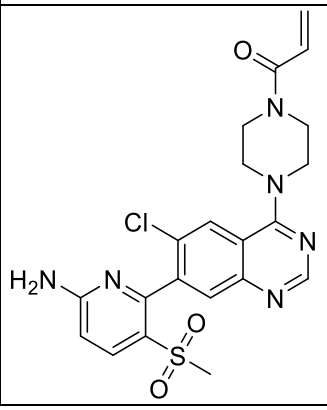
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
20		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(azetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
21		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
22		4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo
23		4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(ciclobuten-1-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo

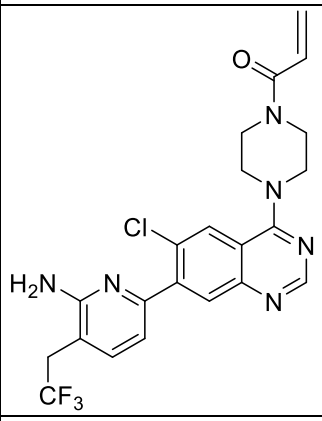
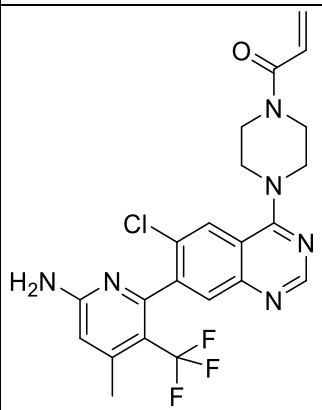
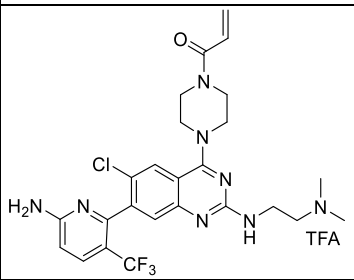
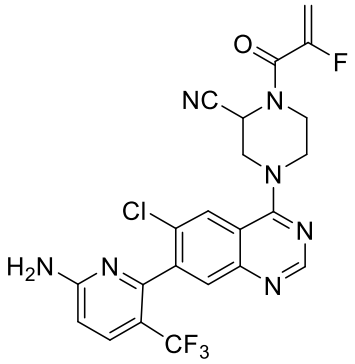
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
24		4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(oxiran-2-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo
25		4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo
26		1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona
27		1-[4-[7-(3-amino-8-fluoro-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

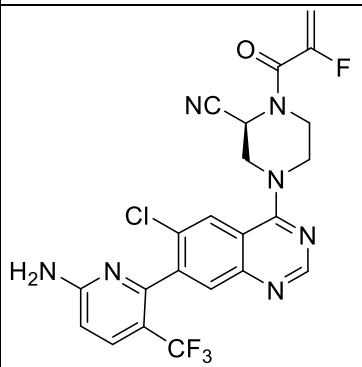
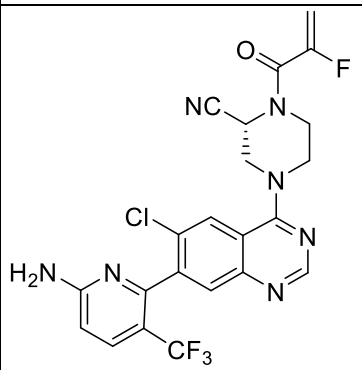
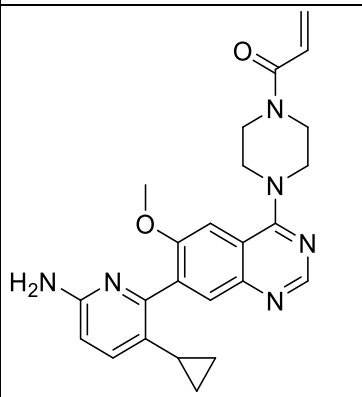
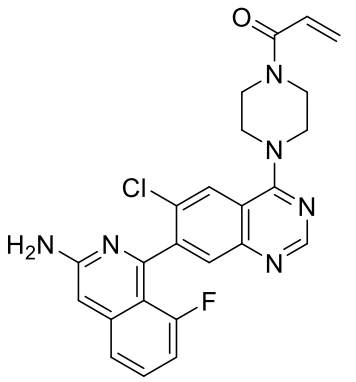
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
28		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
29		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-ciclopropil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
30		1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
31		1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

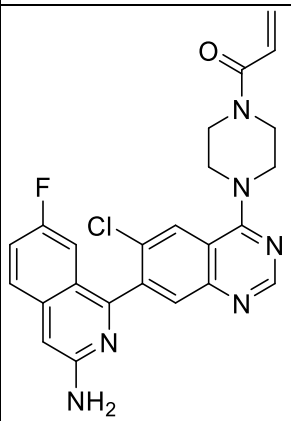
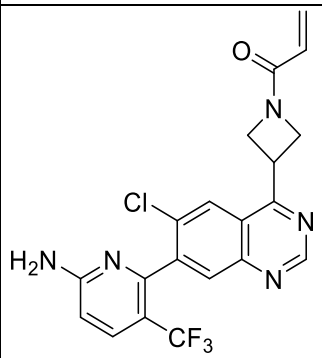
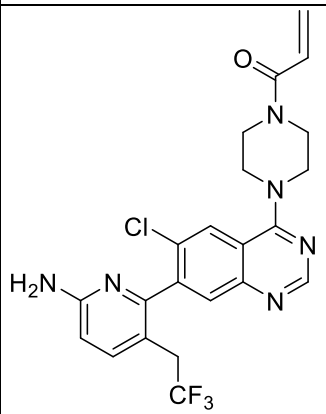
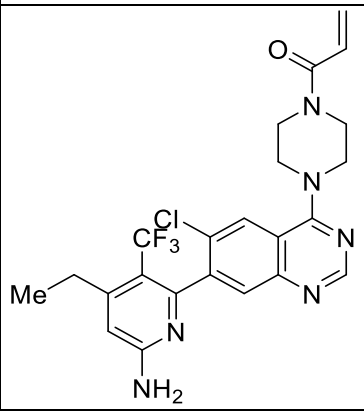
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
32		1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
33		1-(4-[7-[6-amino-3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
34		1-(4-(7-(6-amino-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
35		1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

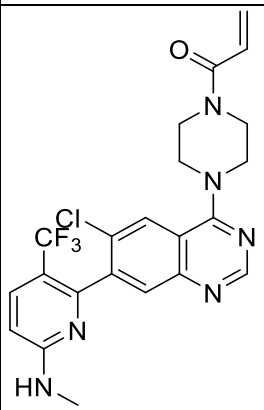
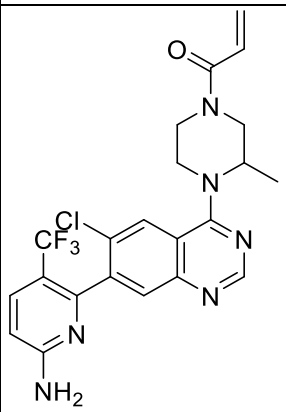
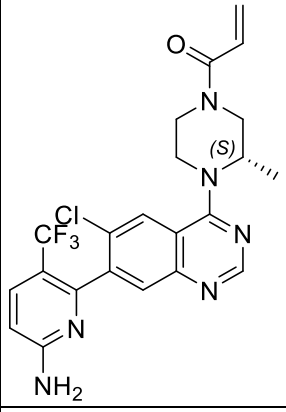
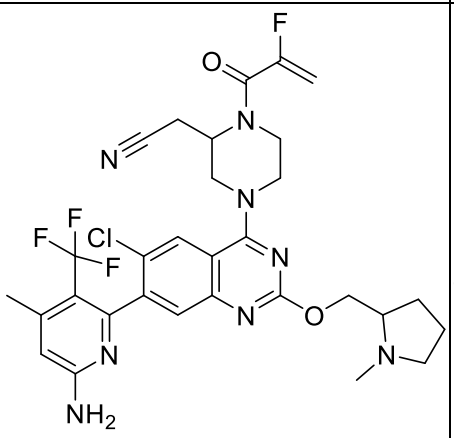
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
36		*N*-(1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)isoquinolin-3-il)ciclopropancarboxamida
37		*N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida
38		1-[4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

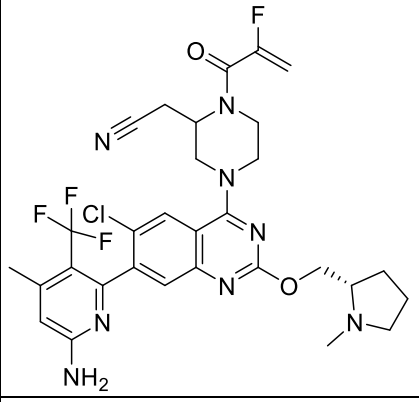
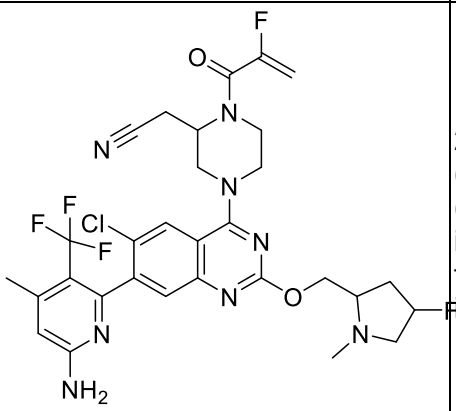
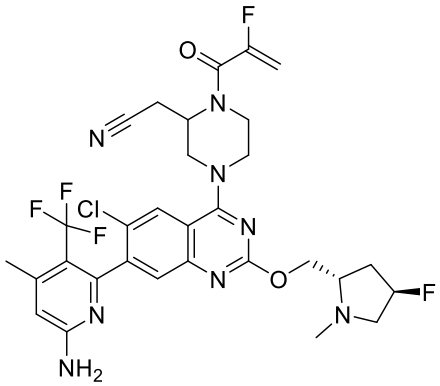
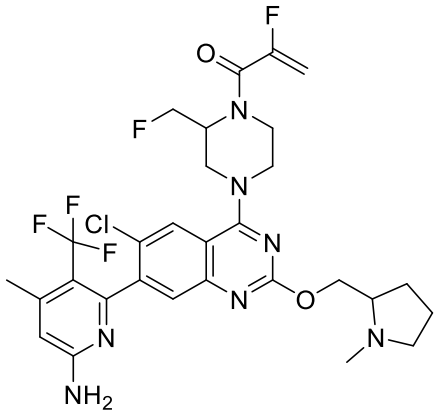
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
39		2-[(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)amino]acetonitrilo
40		1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
41		1-(4-[7-[6-amino-3-(difluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
42		1-[4-[7-(6-amino-3-metansulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

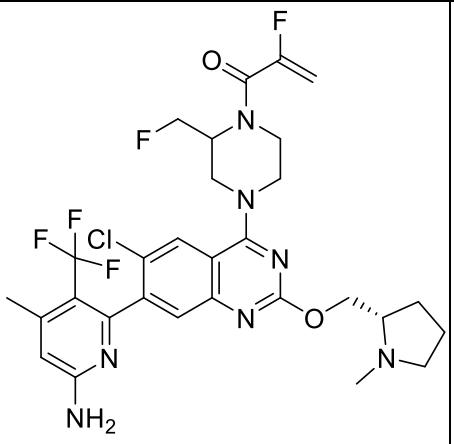
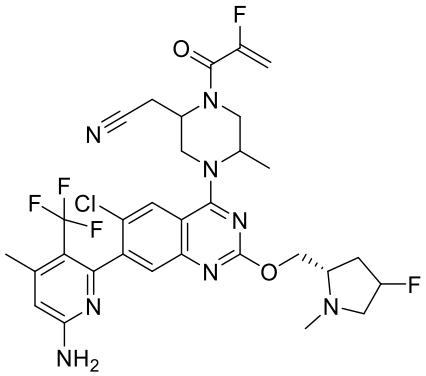
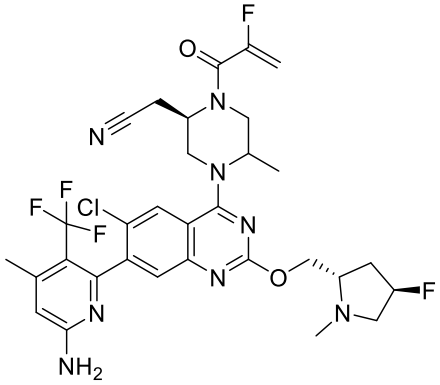
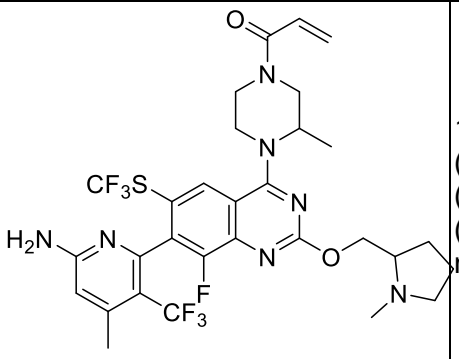
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
43		1-(4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
44		1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
45		1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Sal del ácido trifluoroacético
n/a		4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-carbonitrilo

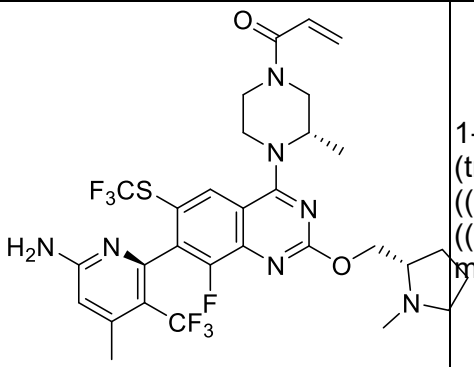
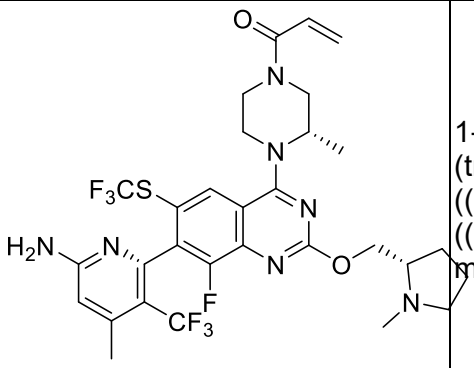
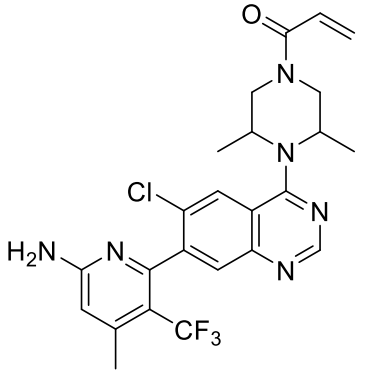
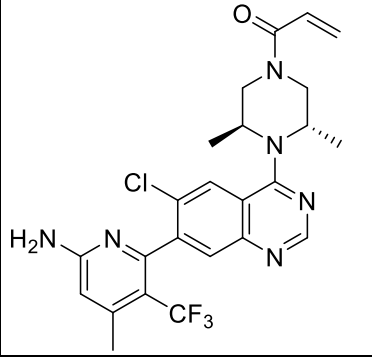
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
46a		(S)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-carbonitrilo
46b		(R)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-carbonitrilo
47		1-[4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
48		1-[4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

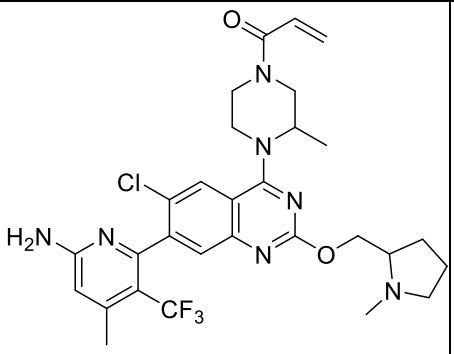
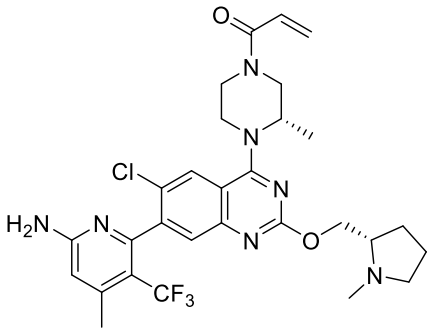
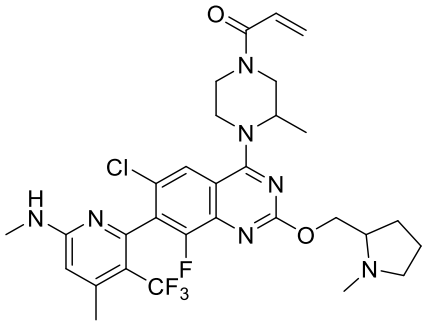
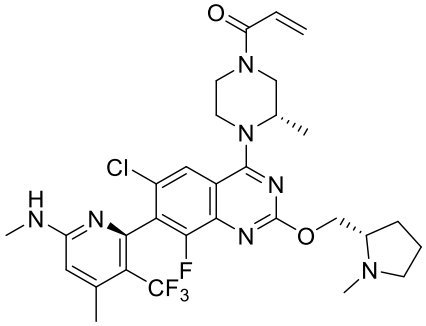
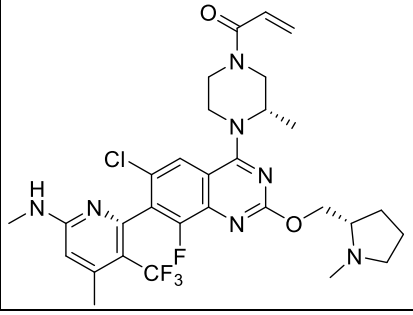
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
49		1-[4-[7-(3-amino-7-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
50		1-(3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
51		1-[4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
52		1-[4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

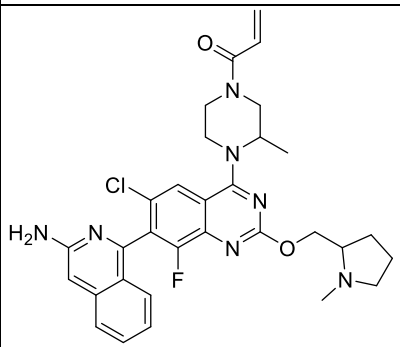
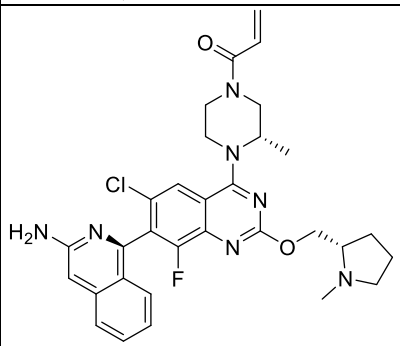
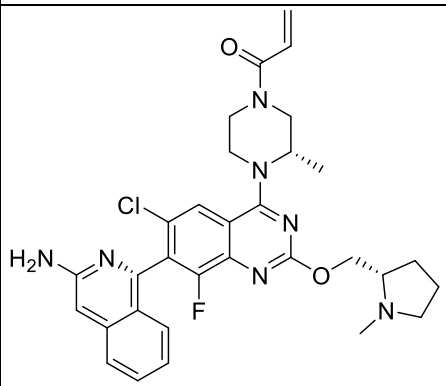
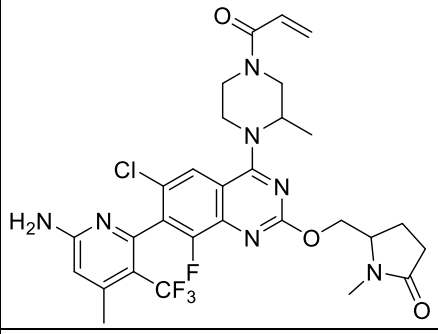
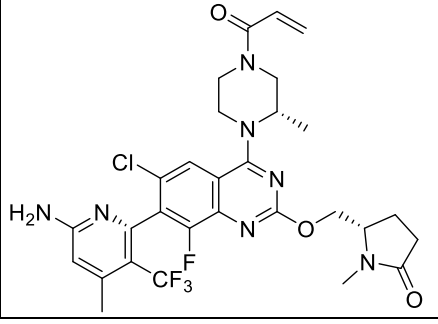
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
53		1-(4-[6-cloro-7-[6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
54		1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo

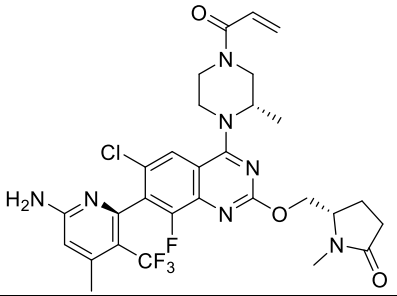
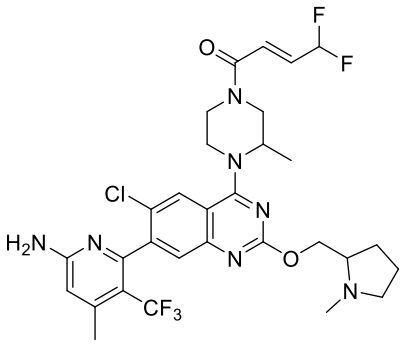
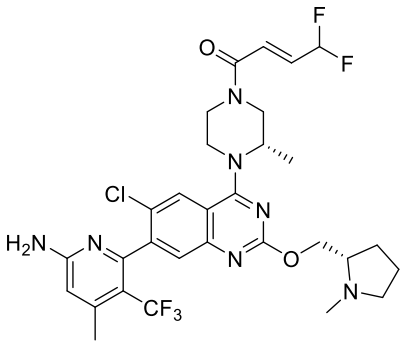
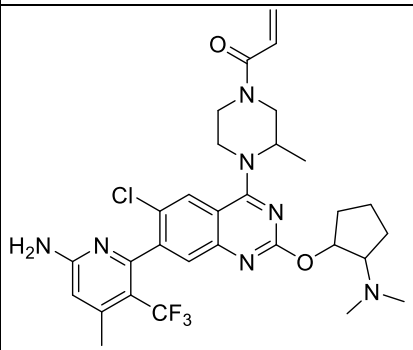
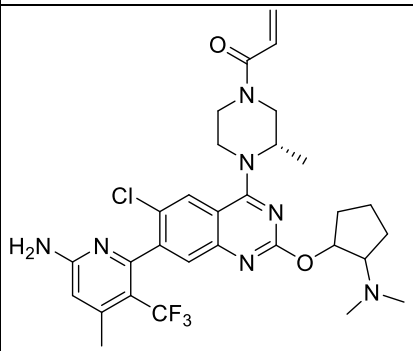
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
55		2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo
n/a		2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo
56		2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(fluorometil)piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona

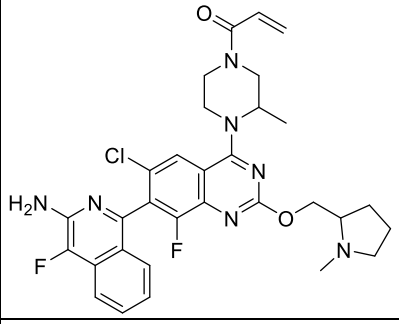
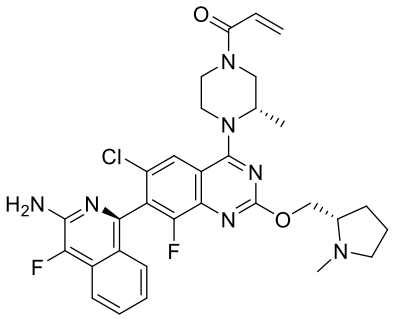
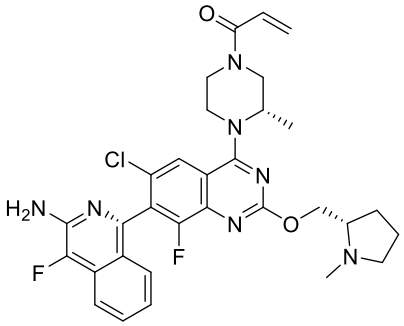
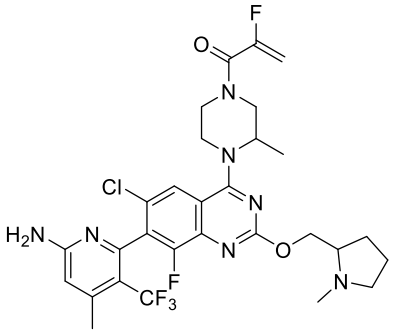
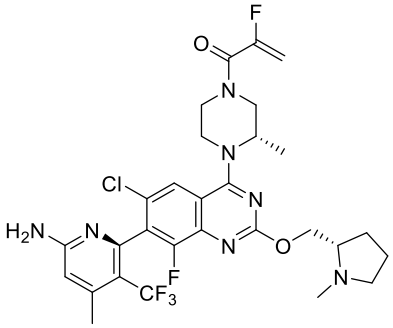
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
57		1-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-(fluorometil)piperazin-1-il]-2-fluoro-prop-2-en-1-ona
n/a		2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo
58		2-[(2R)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-5-metil-piperazin-2-il]acetonitrilo
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

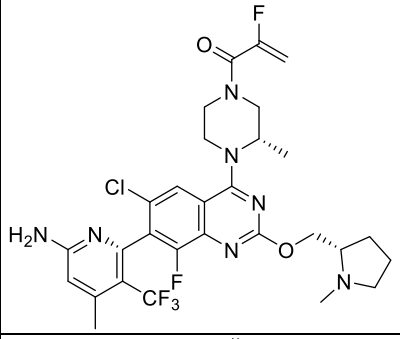
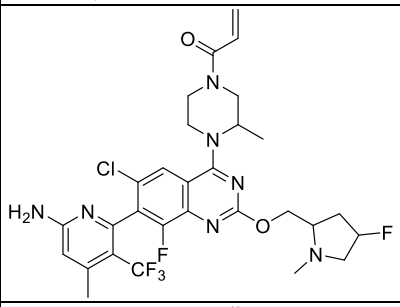
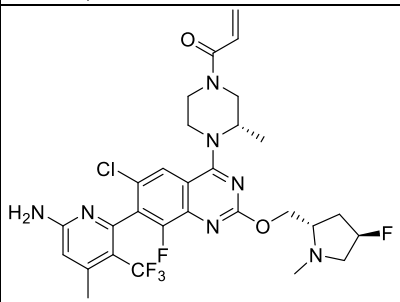
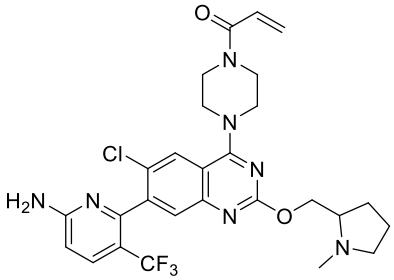
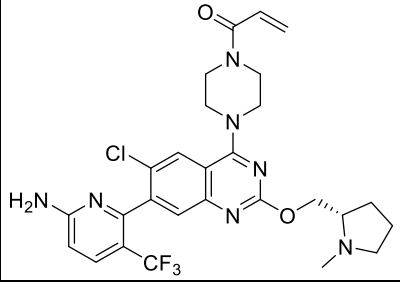
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
59a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
59b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
60		1-[(3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

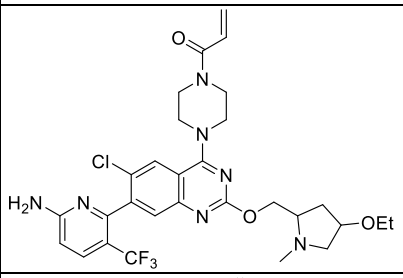
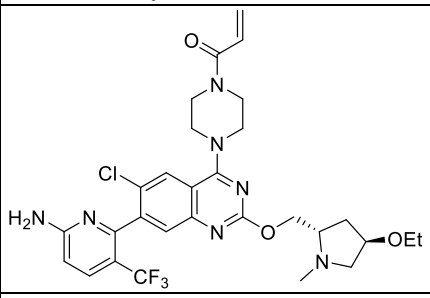
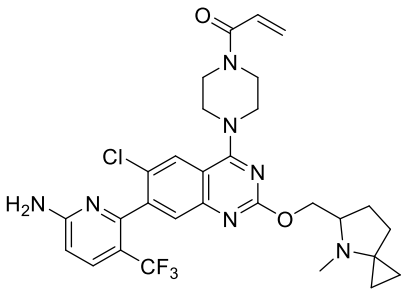
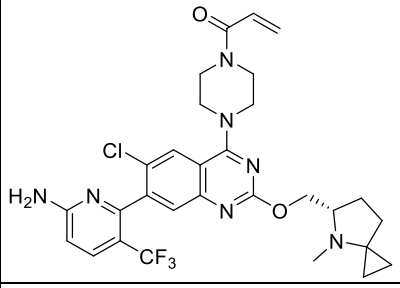
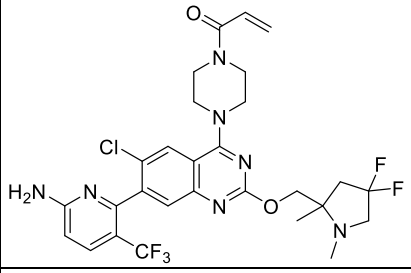
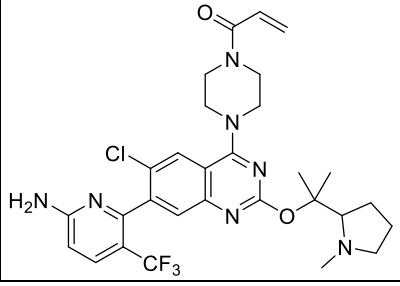
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
61		1-((S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
62a		1-((S)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
62b		1-((S)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

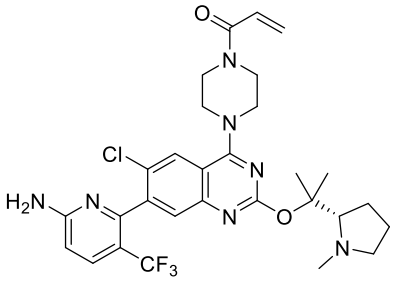
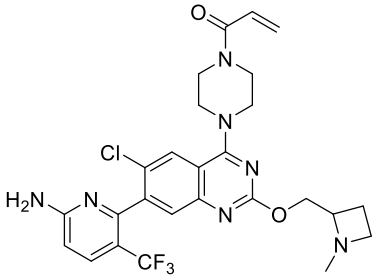
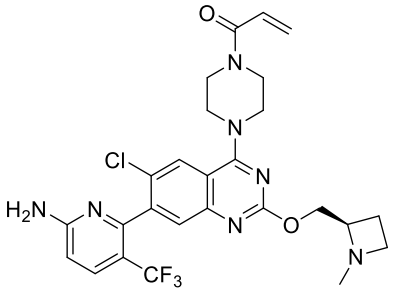
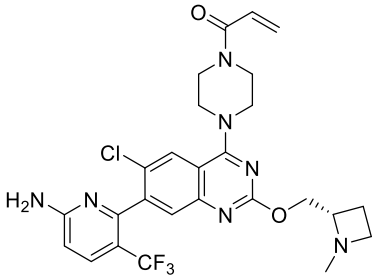
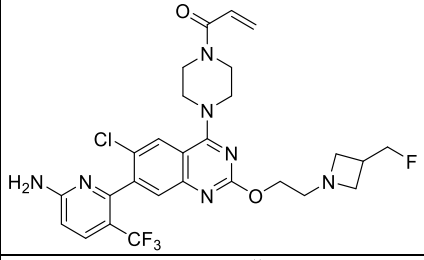
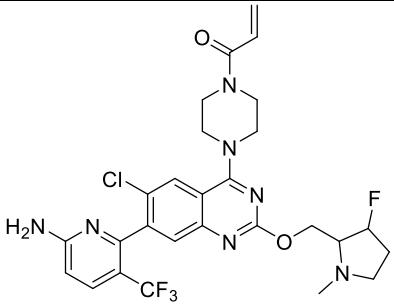
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
n/a		1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
63a		1-((S)-4-((R)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
63b		1-((S)-4-((S)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		5-(((4-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona
64a		(S)-5-((((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona

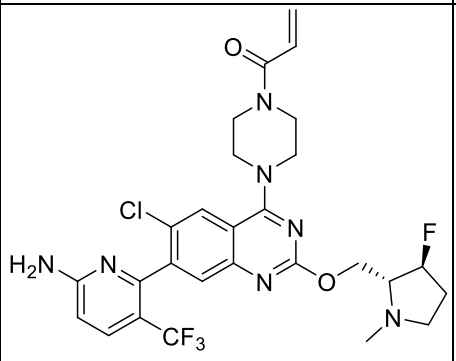
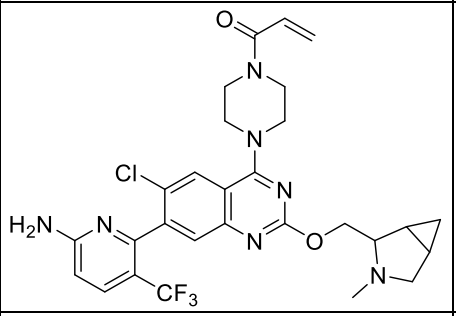
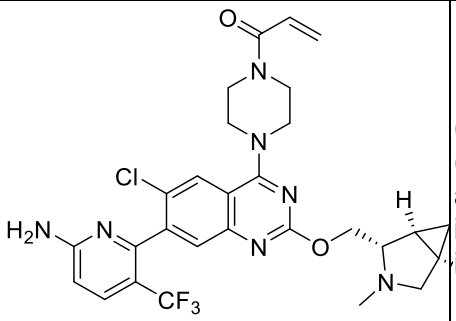
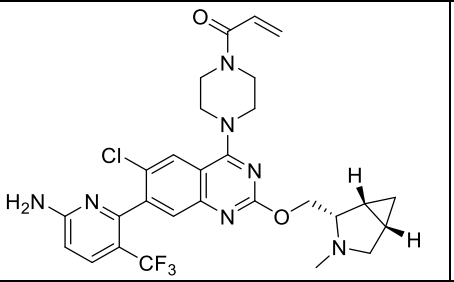
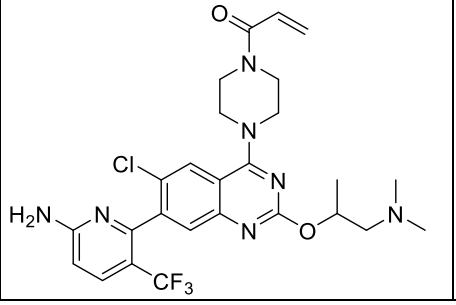
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
64b		(S)-5-((((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4,4-difluorobut-2-en-1-ona
65		(E)-1-((S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4,4-difluorobut-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
66		1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

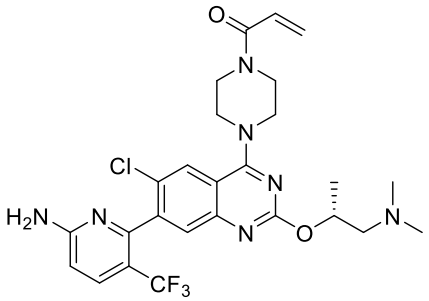
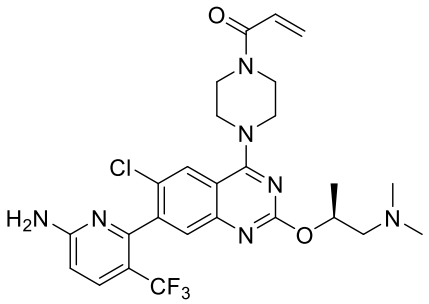
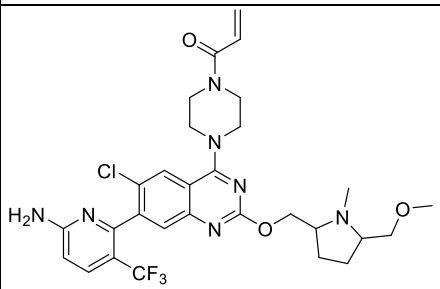
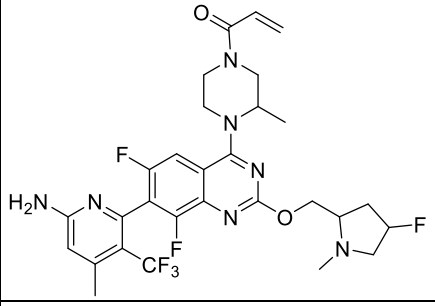
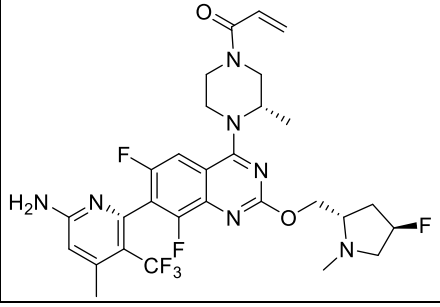
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
n/a		1-(4-(7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
67a		1-((S)-4-((R)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
67b		1-((S)-4-((S)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona
68a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona

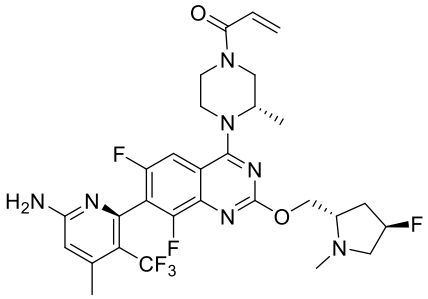
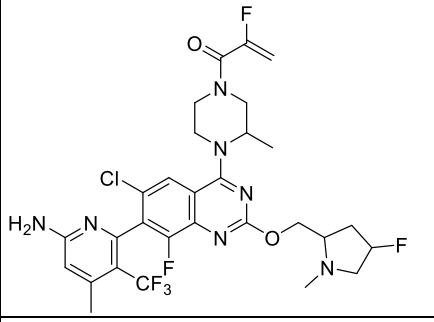
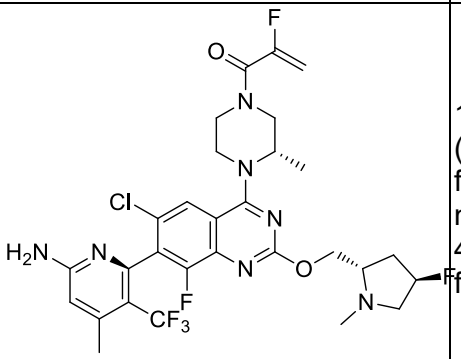
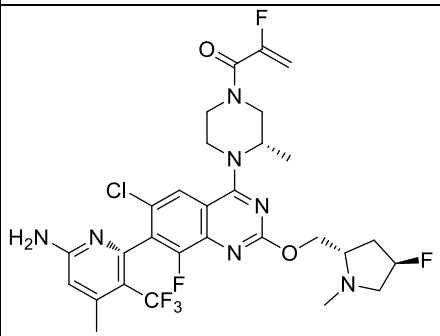
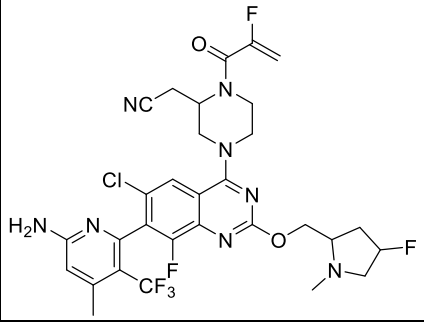
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
68b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
69		1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
70		(S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

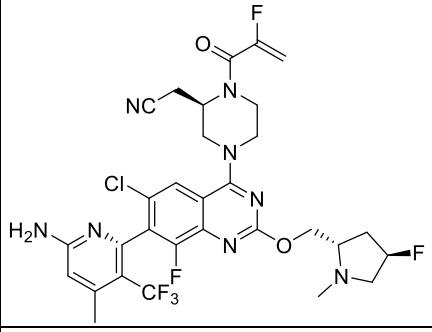
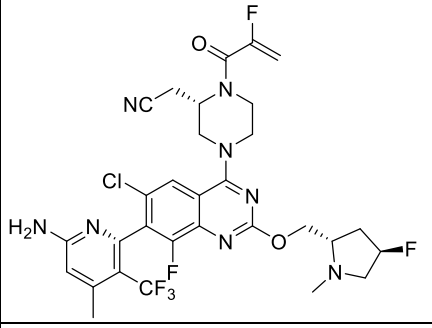
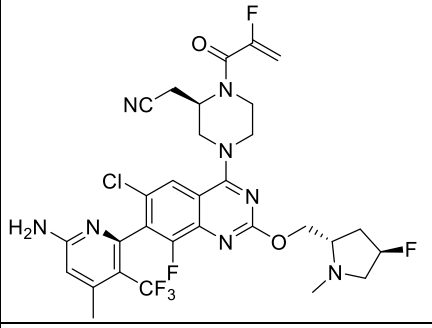
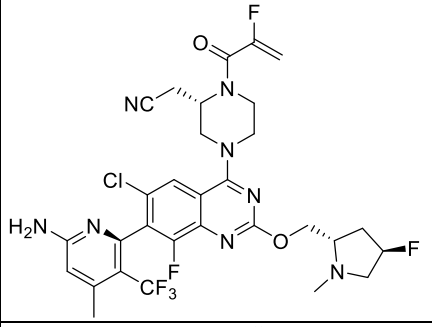
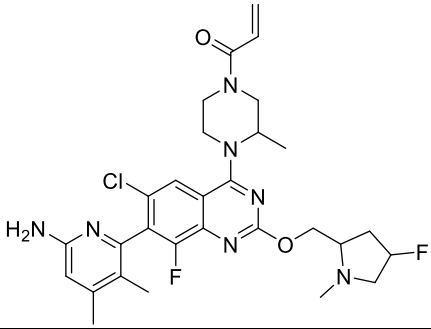
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
71		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
72		(S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4] -heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
73		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

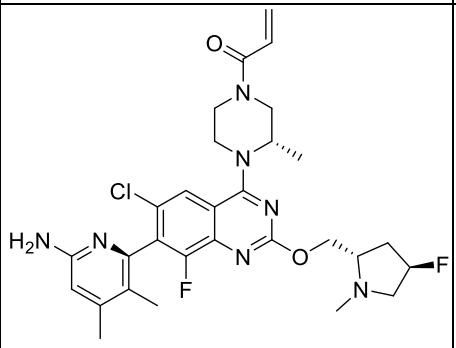
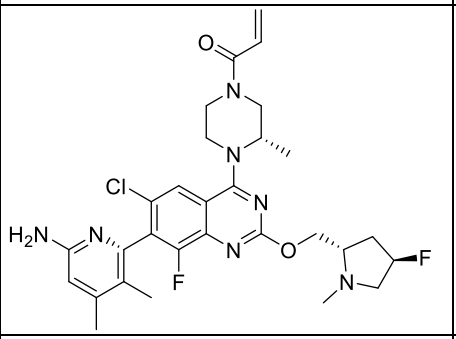
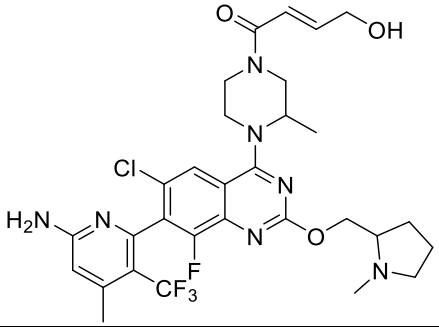
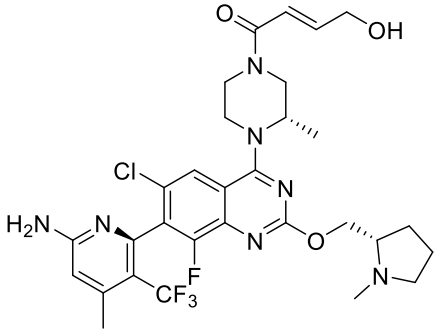
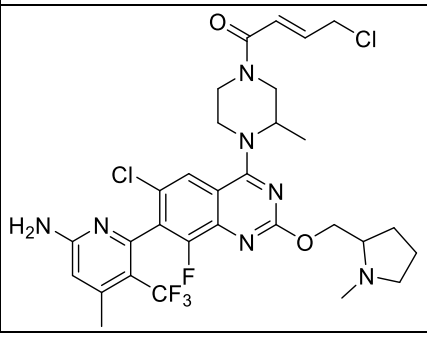
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
74		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[1-metil-1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
75a		(R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
75b		(S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
76		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((3-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

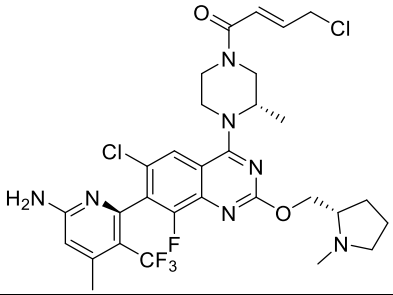
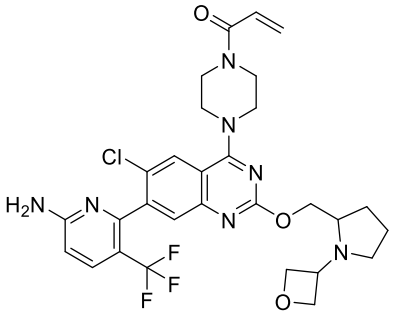
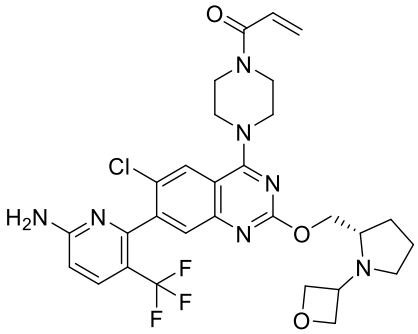
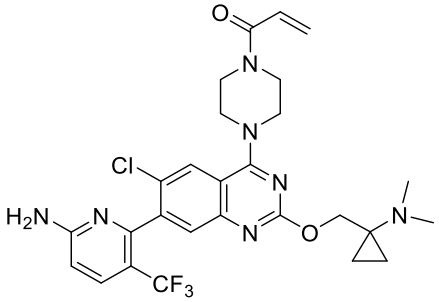
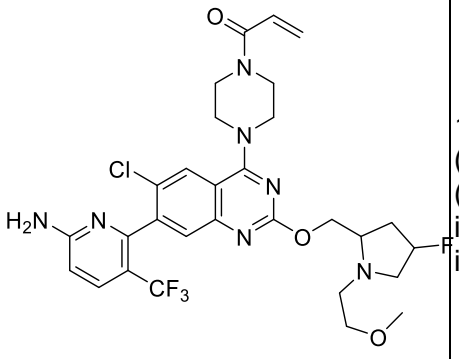
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
77		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2R, 3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
78a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
78b		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1R,2S,5S)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

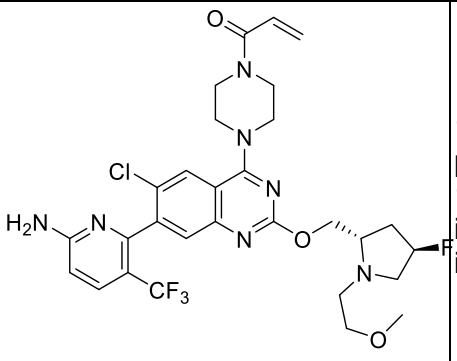
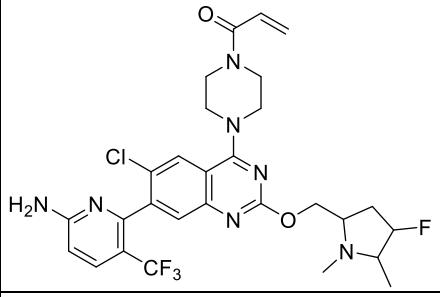
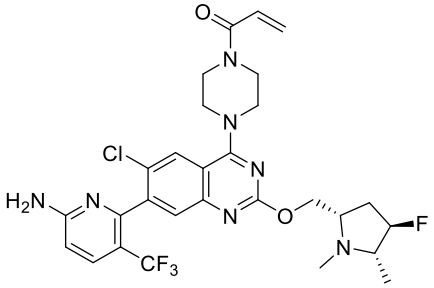
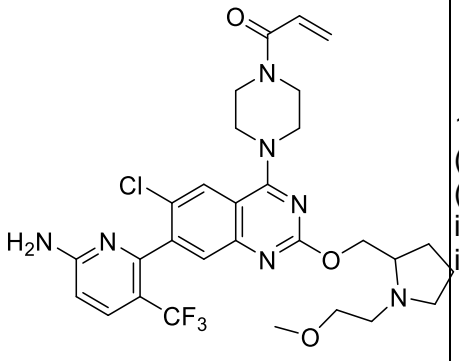
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
79a/79b		(R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
79a/79b		(S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
80		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
81a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

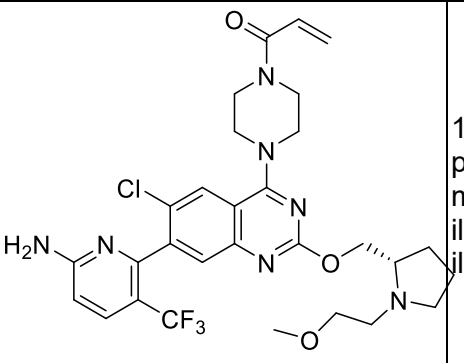
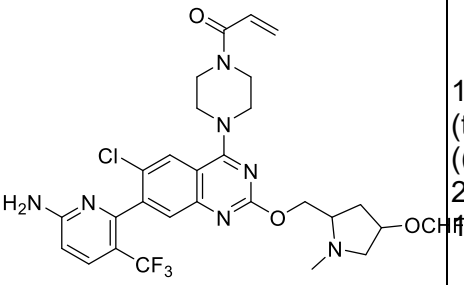
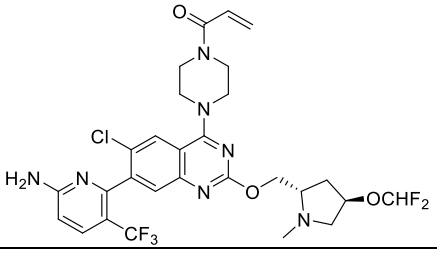
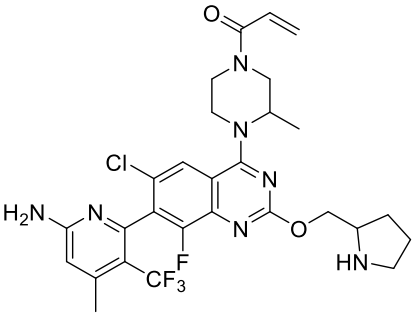
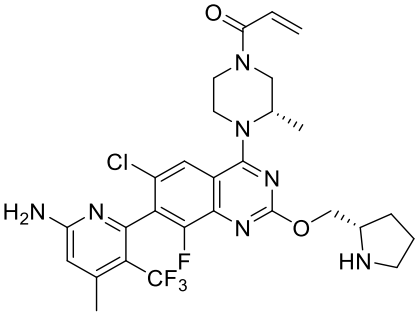
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
81b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona
82a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona
82b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona
n/a		2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo

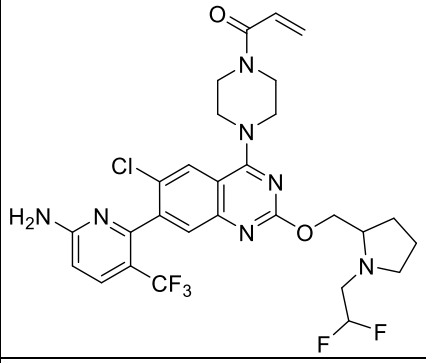
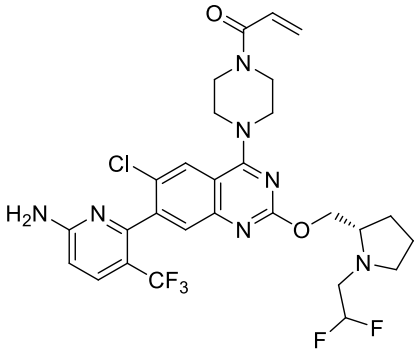
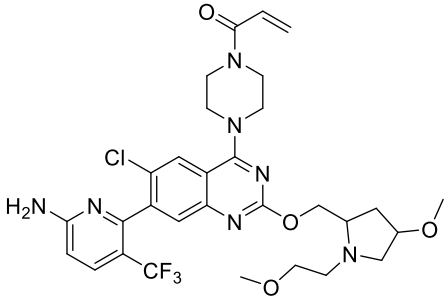
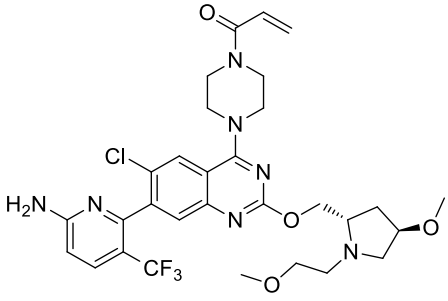
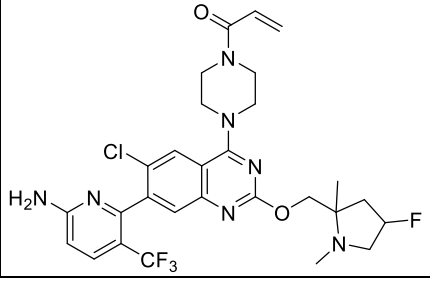
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
83a		2-((R)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo
83b		2-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo
83c		2-((R)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo
83d		2-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

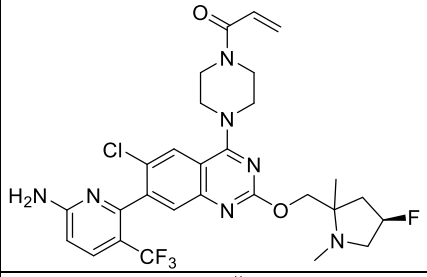
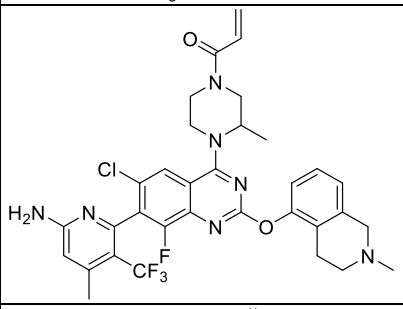
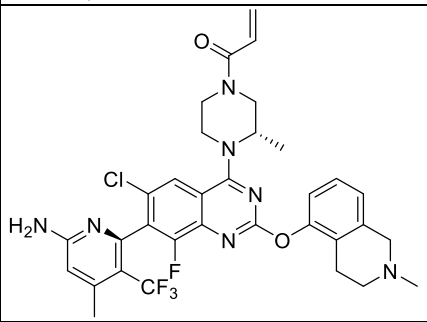
Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
84a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
84b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona
85		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-clorobut-2-en-1-ona

Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
86		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-clorobut-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
87		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
88		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
89		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S, 4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-fluoro-1,5-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
90		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
91		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-(difluorometoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
92		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
93		1-((3S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
94		(S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
95		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-fluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto n.º	Estructura	Nombre del compuesto
96		1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(4R)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
n/a		1-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
97		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

n/a = no aplica

[0127] En otra forma de realización, 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_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo lineal, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)NH(CH_3)-(C_{1-6} alquilenil)N(CH_3)$_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio y C_{1-6} alquilamino;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, Br, I, NH_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos dos de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o C_{6-14} arilo; 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo y C_{1-3} haloalcoxi;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalquilo;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c}) o N;

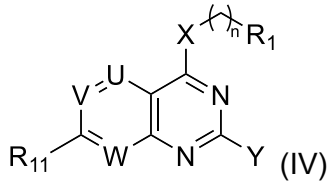
cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que

consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

[0128] Cabe destacar que, de acuerdo con formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cuando uno de R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un anillo, los sustituyentes que no forman el anillo se definen como se indicó anteriormente para la Fórmula (I).

[0129] En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

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

en donde,

R_1 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;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6}

dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalquilo;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

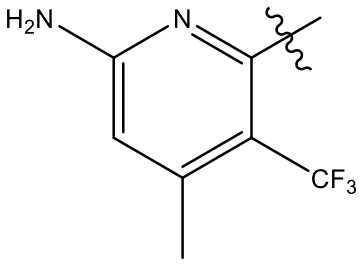
V es C(R_{6b});

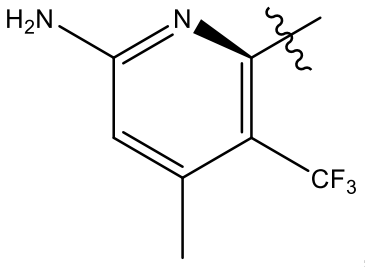
W es C(R_{6c}) o N;

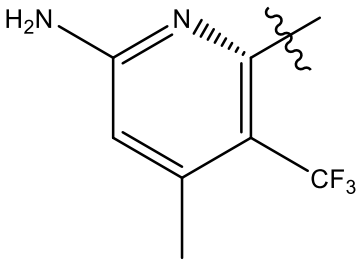
cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

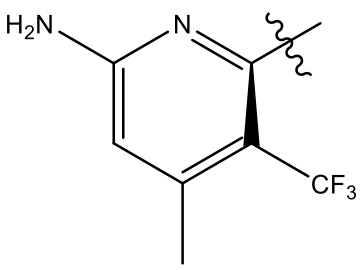
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2; y

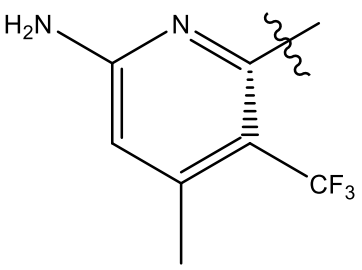
R_{11} se selecciona del grupo que consiste en:

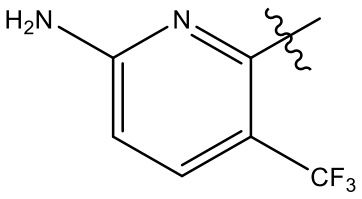


,


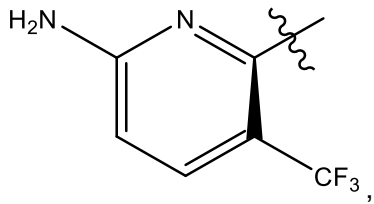
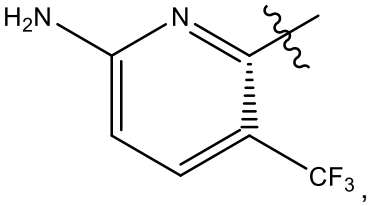
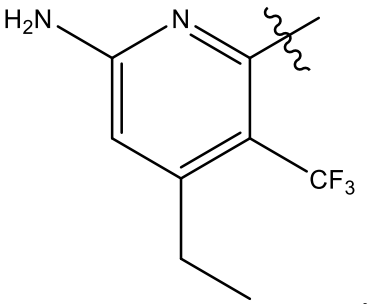
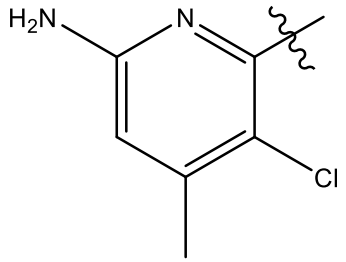
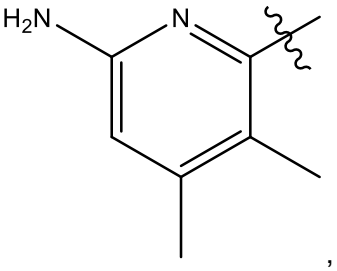
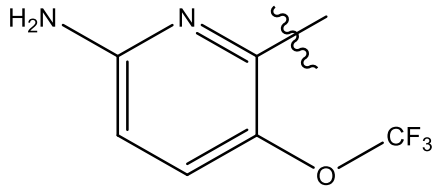
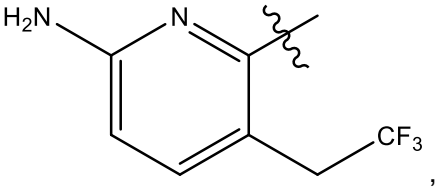
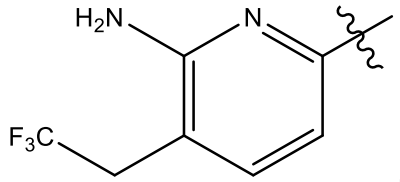
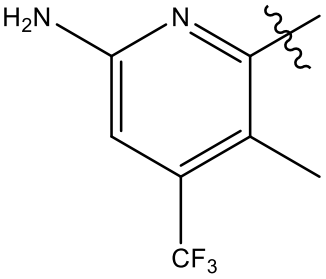
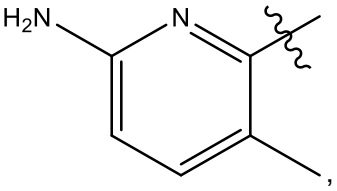
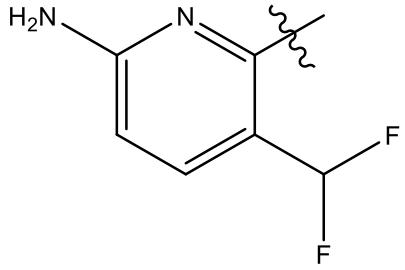
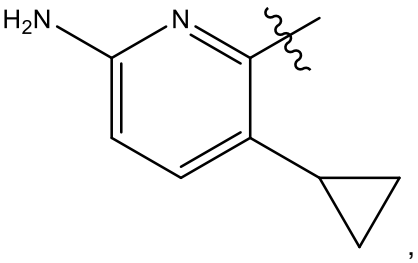
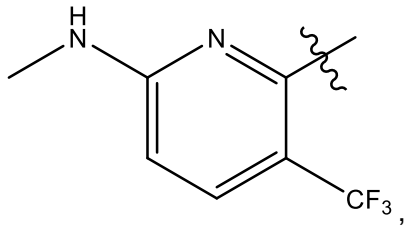
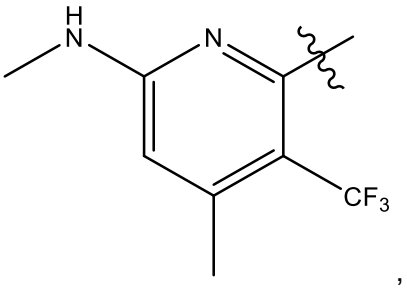
,


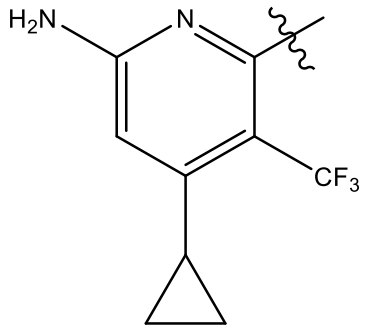
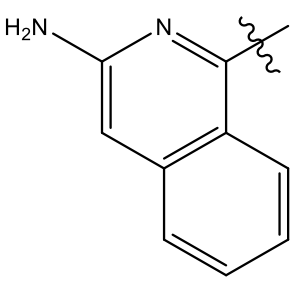
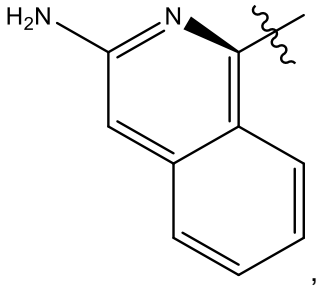
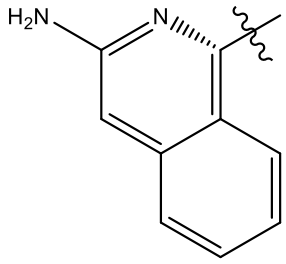
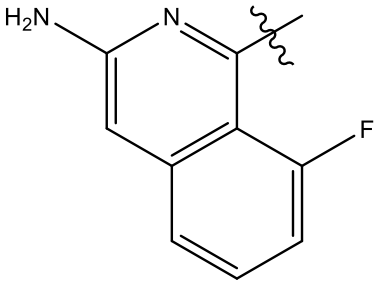
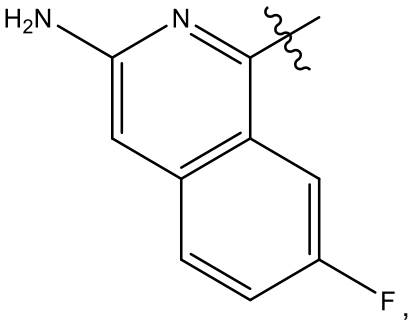
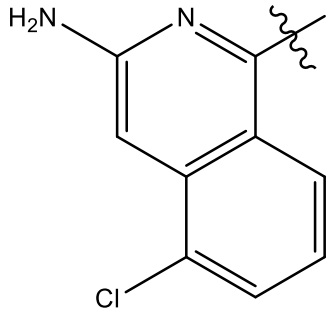
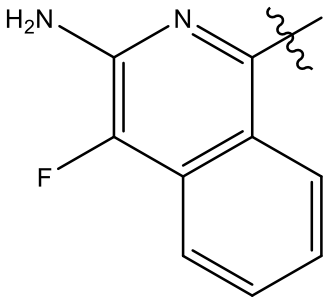
,


,


,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y .

[0130] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es Y_1, e Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo.

[0131] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y_1 es H.

[0132] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es –L-Y_1; L se selecciona del grupo que consiste en O y N(L^a); L^a es H; e Y_1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente metilheterociclilo y C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino.

[0133] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto

de vista farmacéutico, Y_1 es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico.

[0134] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es –L-Y_1; L se selecciona del grupo que consiste en O y N(L^a); L^a es H; Y_1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino y heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo; y cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi.

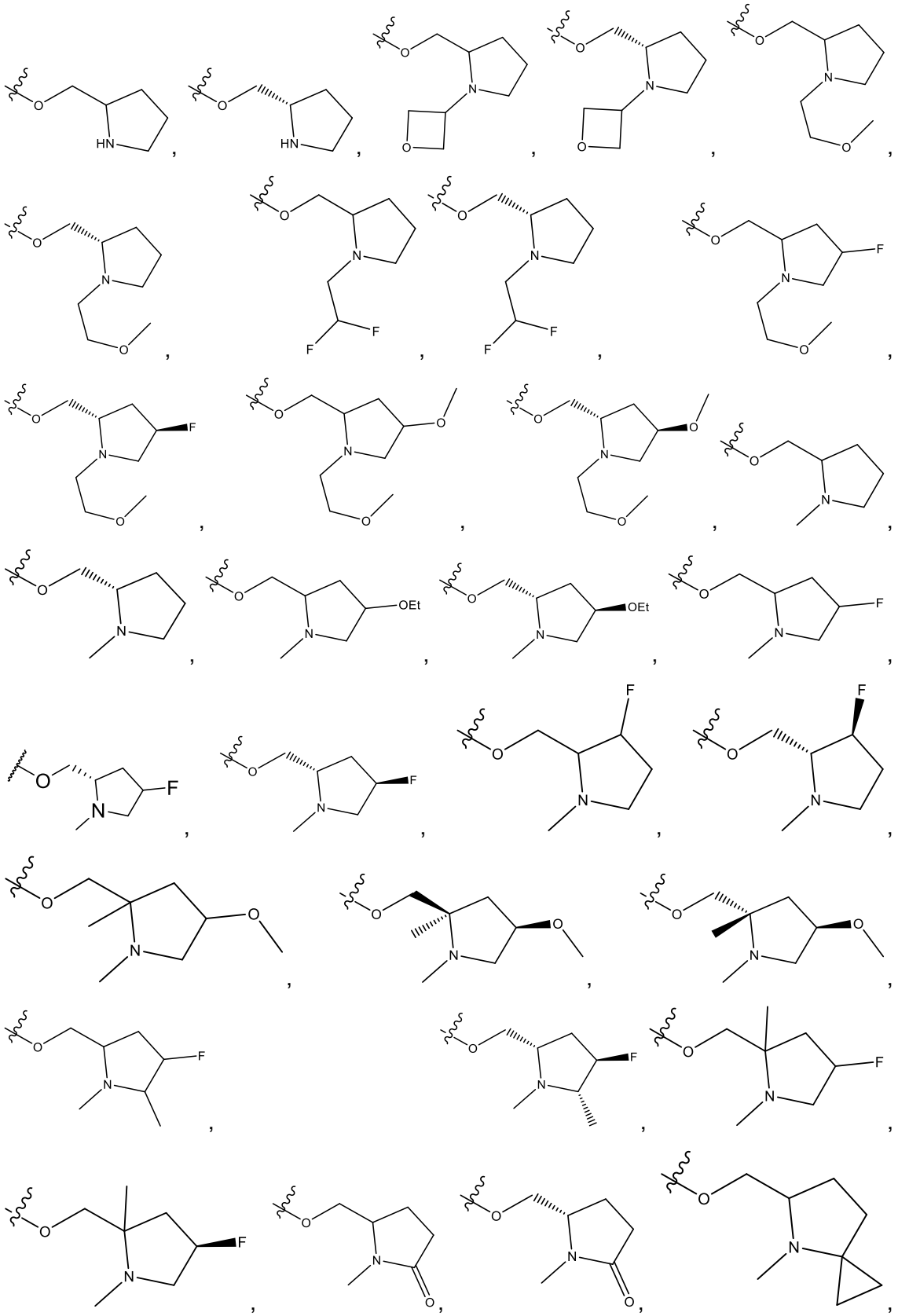
[0135] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es –L-Y_1; L es N(L^a); L^a es H; e Y_1 es C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino.

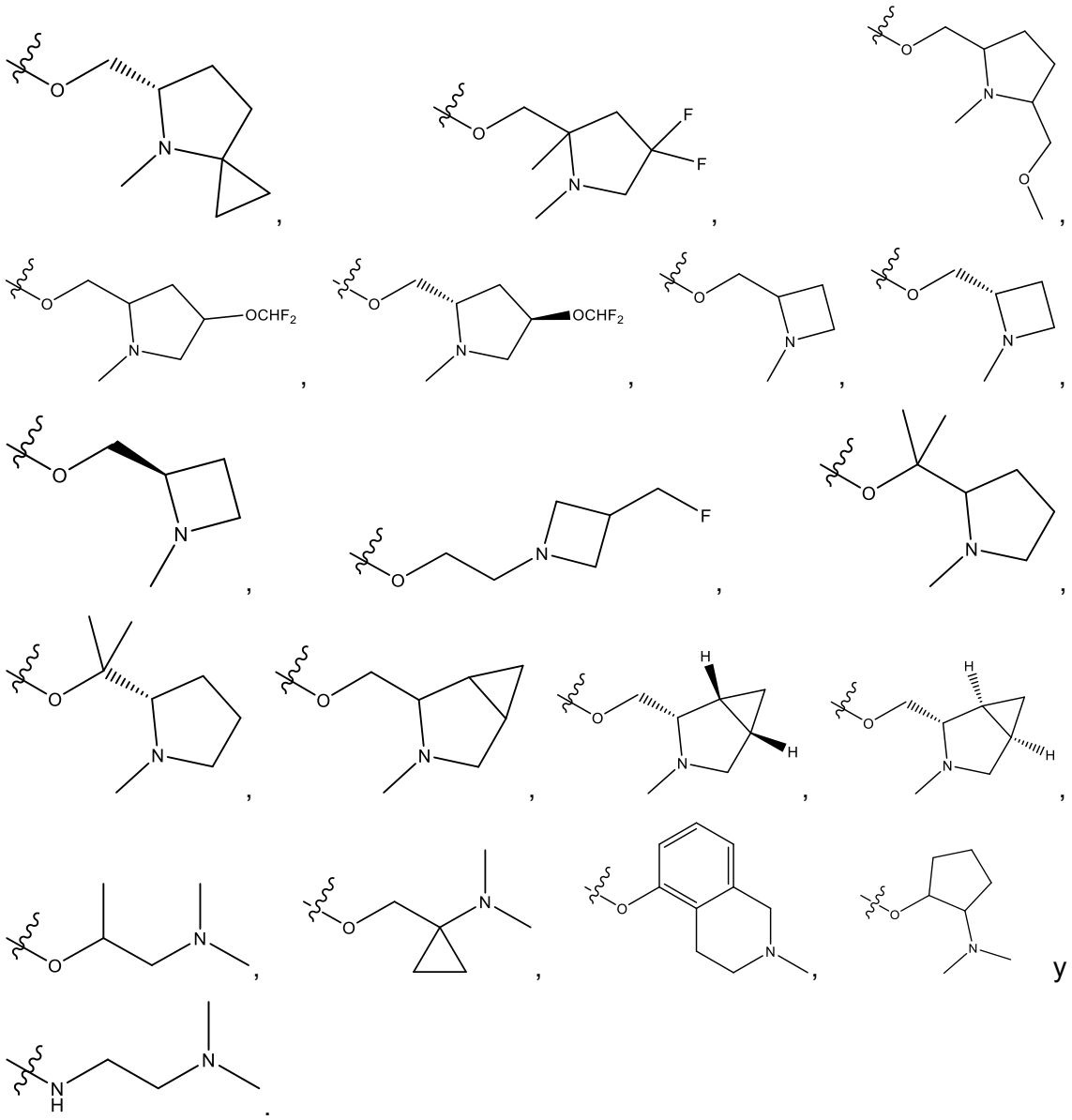
[0136] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es –L-Y_1; L es O; Y_1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino y heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo; y cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi.

[0137] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es –L-Y_1; L se selecciona del grupo que consiste en O y N(L^a); L^a es H; Y_1 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente metilheterociclilo de 4 a 10 miembros.

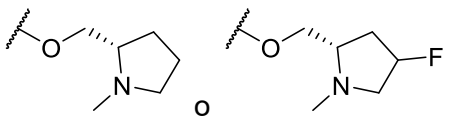
[0138] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto

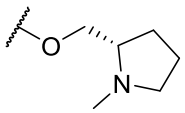
de vista farmacéutico, Y se selecciona del grupo que consiste en:

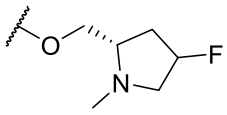
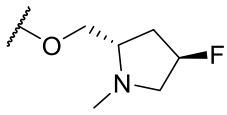
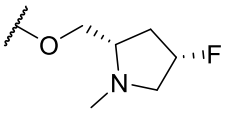



y

[0139] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es:



[0140] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable

desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  .

[0141] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_{6a} es H.

[0142] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6b} se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquiltio y heterociclilo de 4 a 10 miembros.

[0143] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6b} se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-3} haloalquilo.

[0144] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, W es $C(R_{6c})$, y R_{6c} se selecciona del grupo que consiste en H y halo.

[0145] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, W es $C(R_{6c})$, y R_{6c} es halo.

[0146] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un arilo monocíclico y un heteroarilo monocíclico.

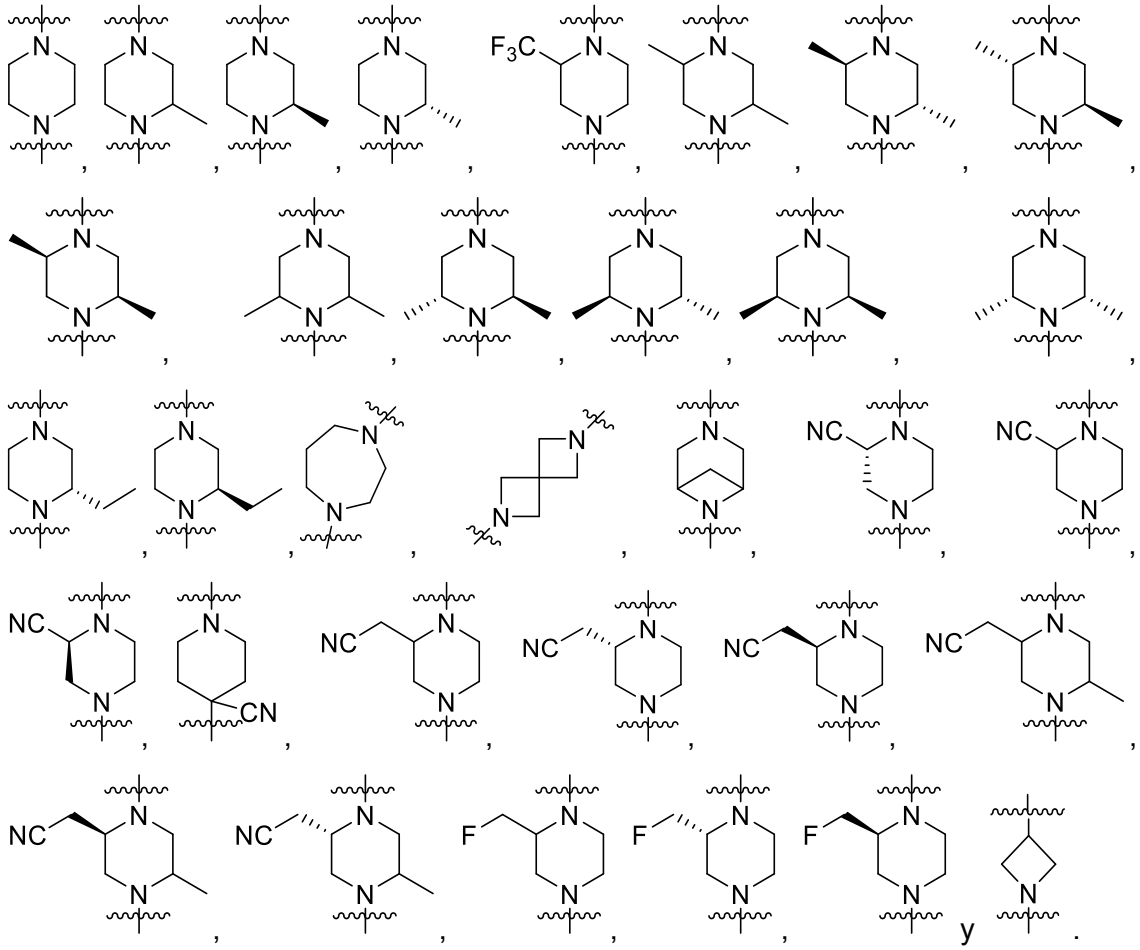
[0147] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I),

Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros o 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y heterociclilo de 4 a 7 miembros. En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo 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 OH, NH_2, halo, ciano, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo. En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es una porción piperazinilo o azetidinilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo. Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es una porción piperazinilo sustituida opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} haloalquilo.

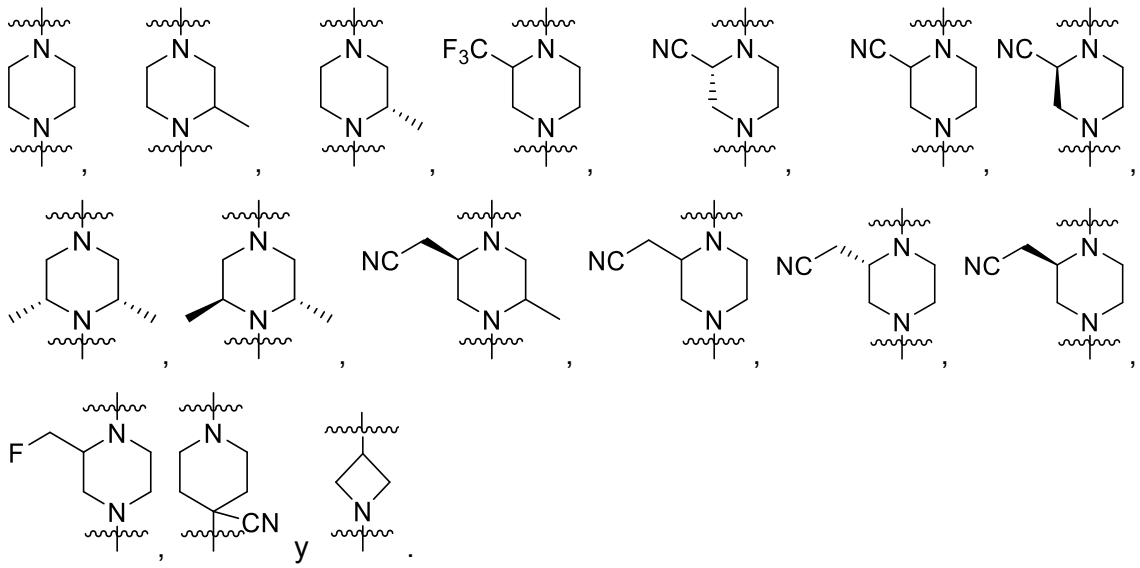
[0148] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros.

[0149] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros sustituido con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} cianoalquilo y C_{1-6} haloalquilo.

[0150] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X se selecciona del grupo que consiste en:

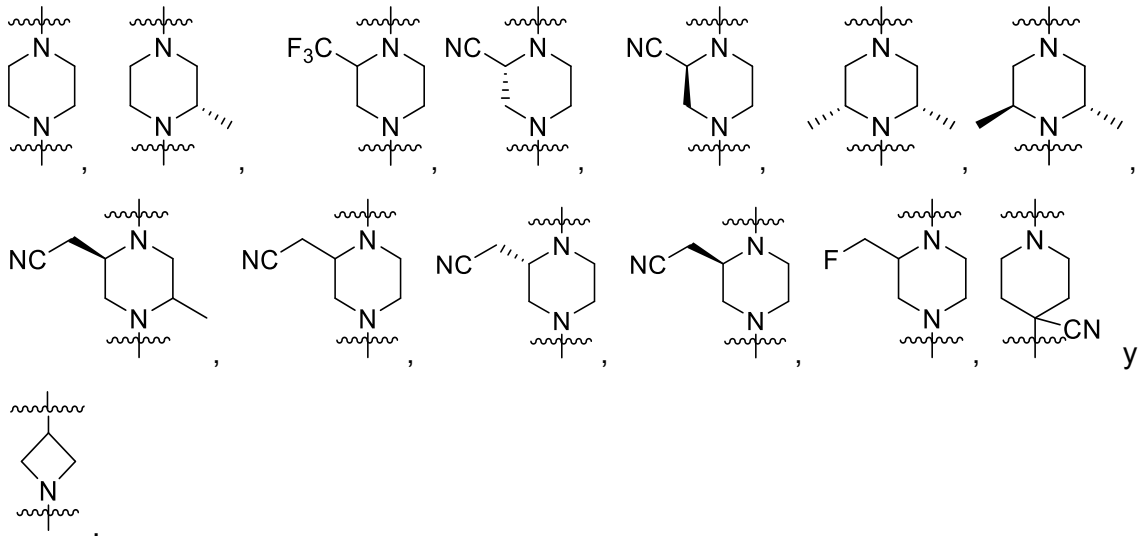


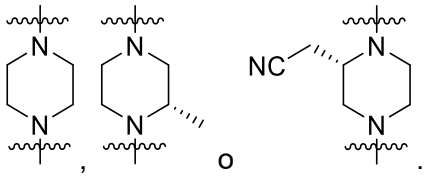
[0151] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X se selecciona del grupo que consiste en:

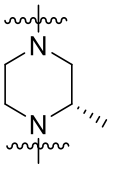


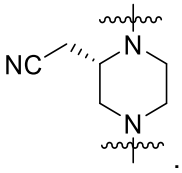
[0152] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto

de vista farmacéutico, X se selecciona del grupo que consiste en:

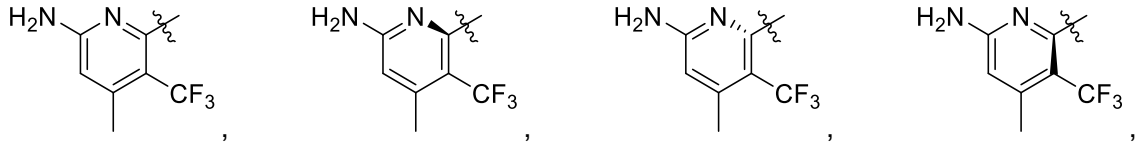


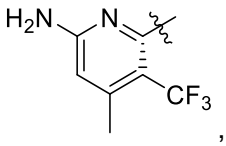
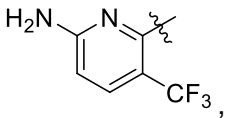
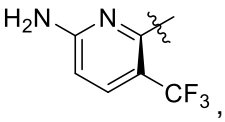
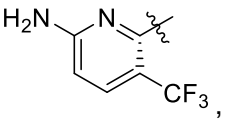
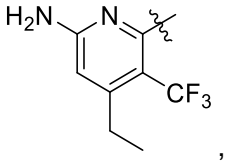
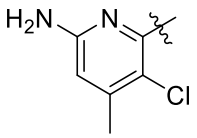
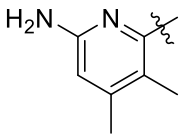
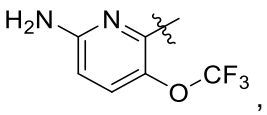
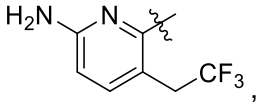
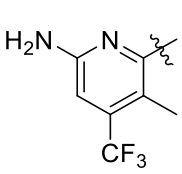
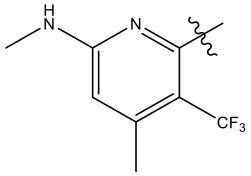
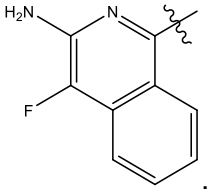
[0153] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es  .

[0154] En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es  .

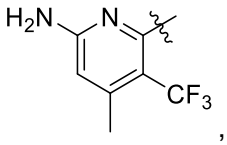
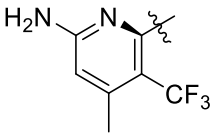
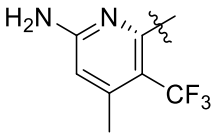
[0155] En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, X es  .

[0156] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{11} es

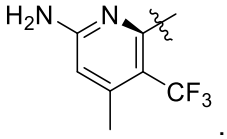



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

.

[0157] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{11} es:

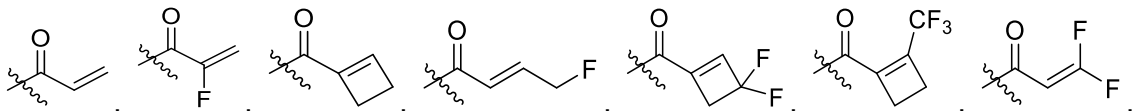
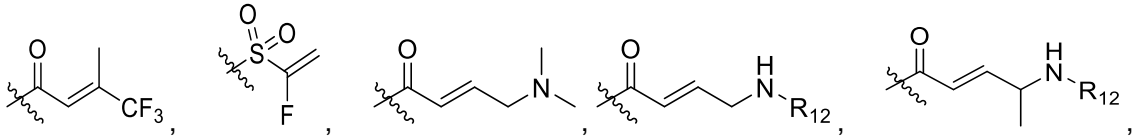

,

o

.

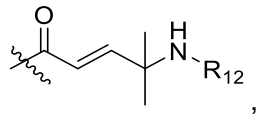
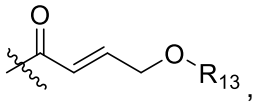
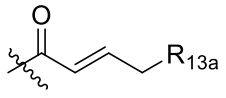
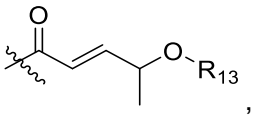
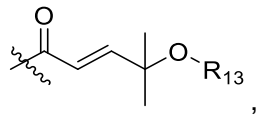
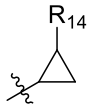
[0158] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{11} es

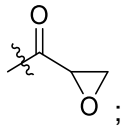

.

[0159] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, n es 0.

[0160] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_1 se selecciona del grupo que consiste en:


y

;

en donde:

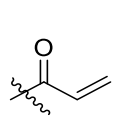
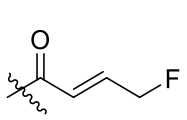
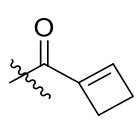
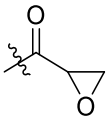
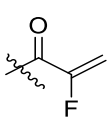
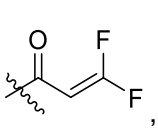
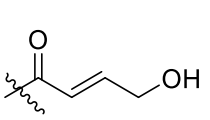
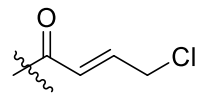
R_{12} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alquilsulfonilo;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo;

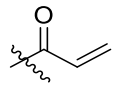
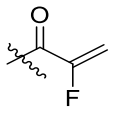
R_{13a} es halo; y

R_{14} es halo.

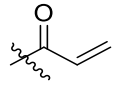
[0161] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_1 se selecciona del grupo que consiste en:








y

.

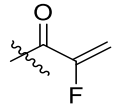
[0162] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_1 es


o

.

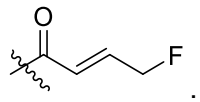
[0163] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_1 es


.

[0164] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_1 es


.

[0165] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_1



[0166] 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_7 se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R_8 y R_9 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, 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_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-12} dialquilamino y C_{1-6} haloalcoxi.

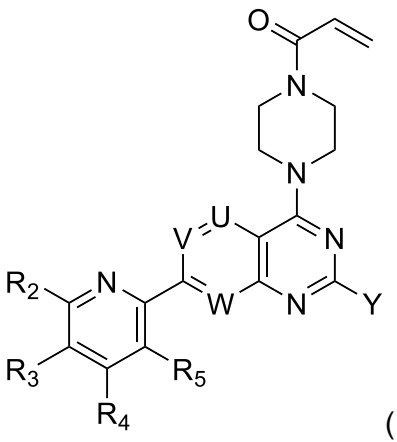
[0167] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_7 y R_8 juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos o R_7 y R_8 junto con los carbonos a los que cada uno está unido forman un C_{3-7} cicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo; y R_9 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.

[0168] 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_7, R_8 y R_9 son cada uno H.

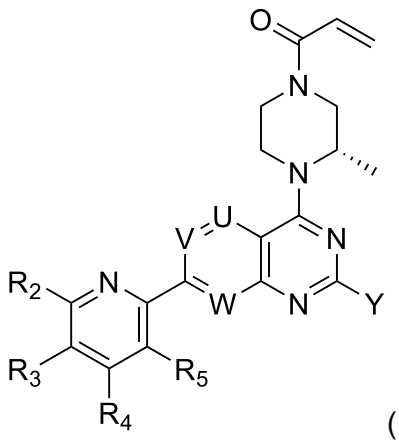
[0169] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (III), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_{10} es –C(O)-R_{10a}, y R_{10a} es oxiranilo.

[0170] 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, R_{10} es –C(O)-R_{10a}, y R_{10a} es aziridinilo.

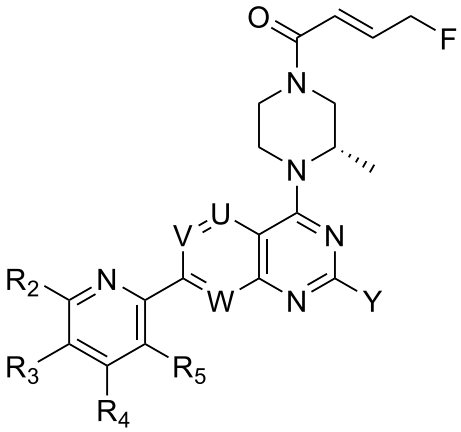
[0171] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



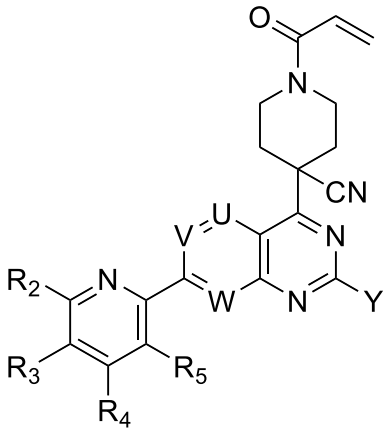
(Ia);



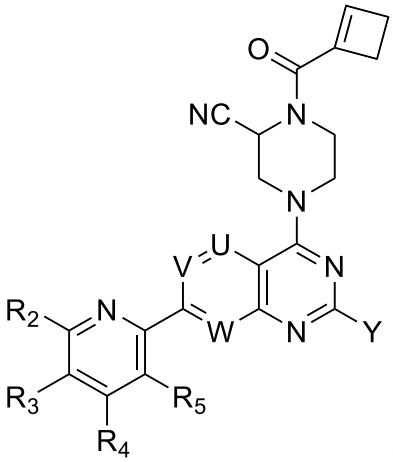
(Ib);



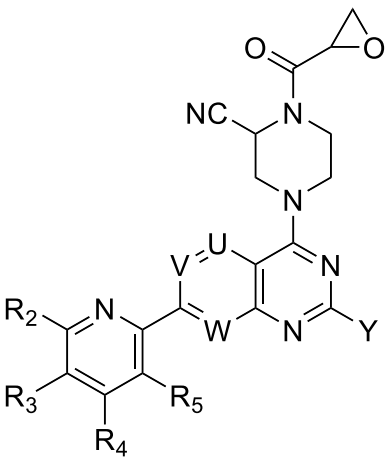
(Ic);



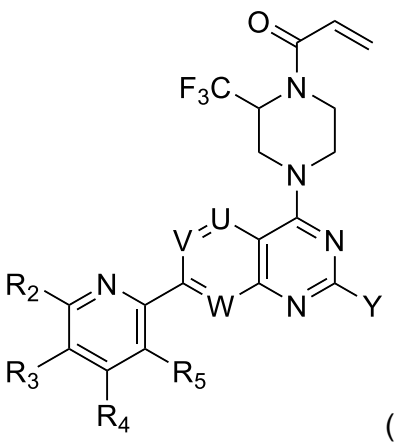
(Id);



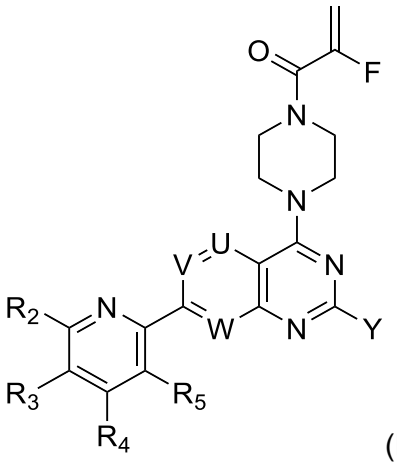
(Ie);



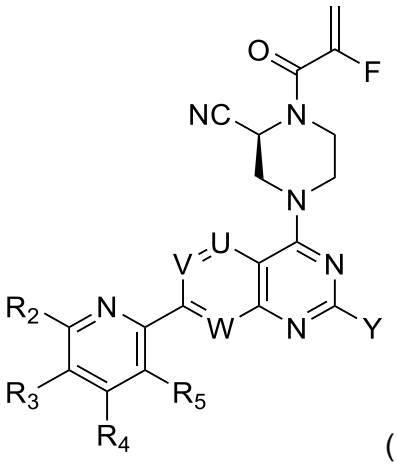
(If);



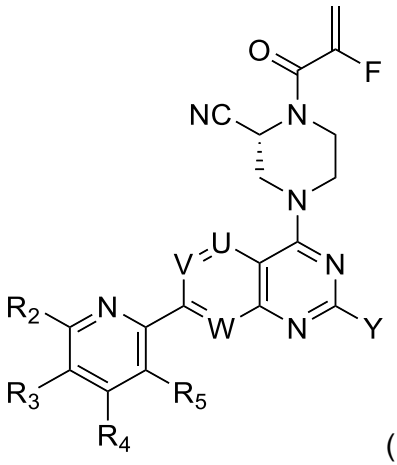
(Ig);



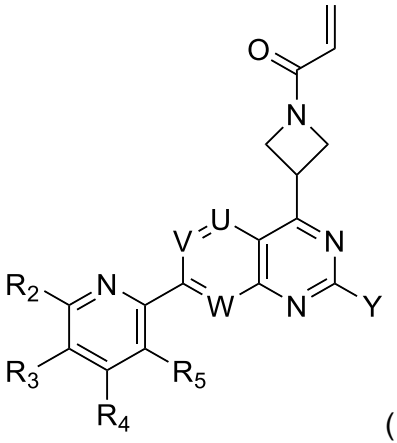
(Ih);



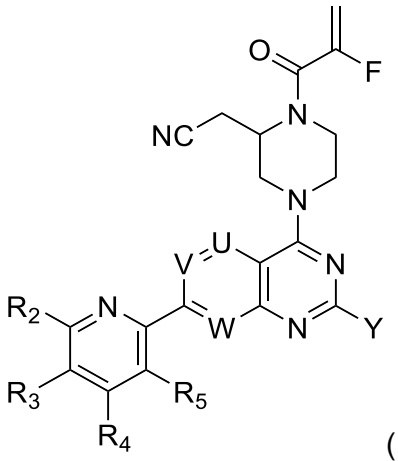
(Ii);



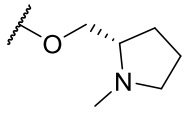
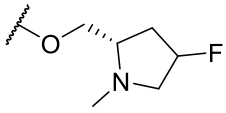
(Ij);

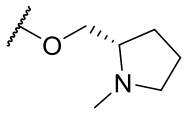
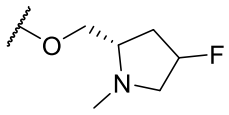
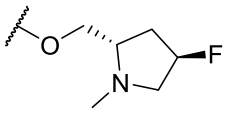
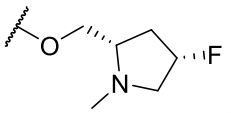


(Ik); y



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

[0172] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) o (Il), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  o  . En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) o (Il), o una sal

de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) o (Il), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) o (Il), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  . Aun en otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) o (Il), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, Y es  .

[0173] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), el compuesto tiene una Fórmula (Ia) o (Ic), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0174] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), el compuesto tiene una Fórmula (Ib) o (Il), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0175] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), el compuesto tiene la Fórmula (Ia), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

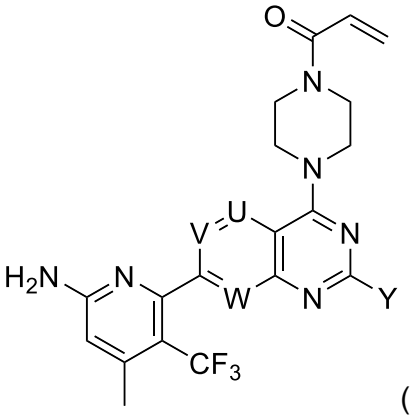
[0176] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), el compuesto tiene la Fórmula (Ib), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0177] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), el compuesto tiene la Fórmula (Ic), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

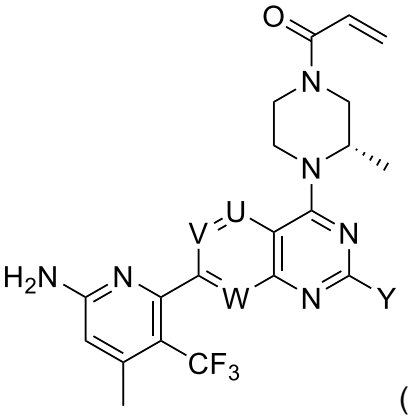
[0178] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), el compuesto tiene la Fórmula (Il), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0179] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (IV), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el compuesto

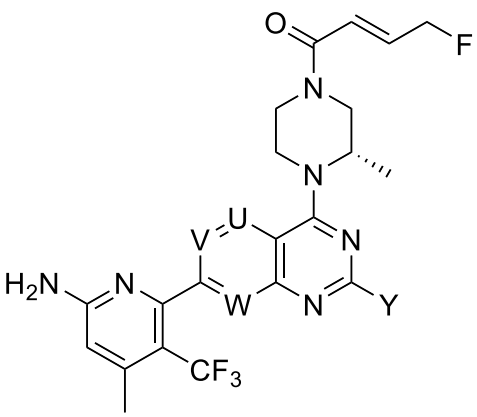
tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



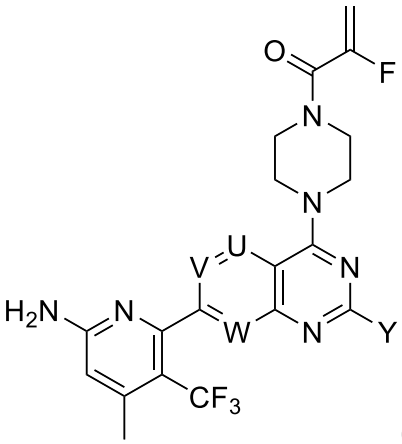
(IVa);



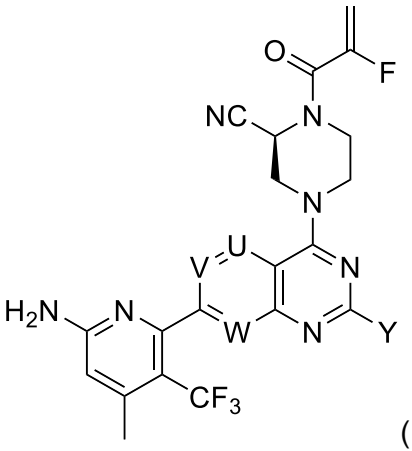
(IVb);



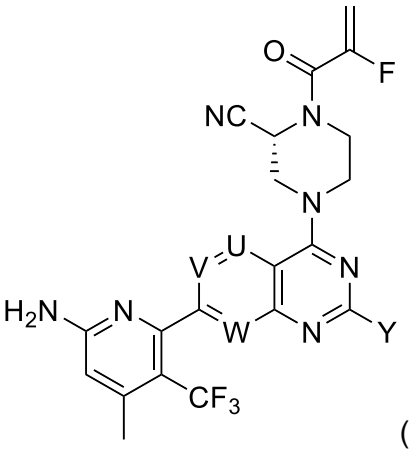
(IVc);



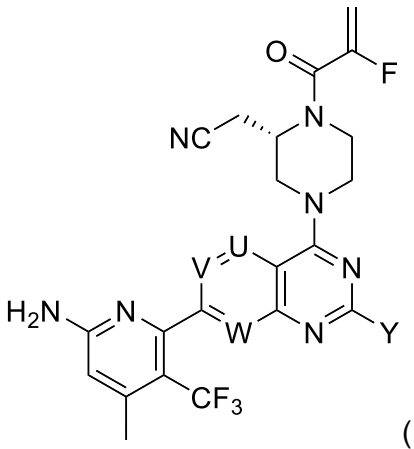
(IVd);



(IVe);



(IVf);

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

[0180] De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (IV), el compuesto comprende un compuesto de la Fórmula (IVa), (IVb), (IVd) o (IVg), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (IV), el compuesto comprende un compuesto de la Fórmula (IVa) o (IVb), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. De acuerdo con algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (IV), el compuesto comprende un compuesto de la Fórmula (IVd) o (IVg), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0181] En una forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), (II), (III) o (IV), el compuesto es un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se indica en la Tabla 1 en la presente.

[0182] En otra forma de realización del compuesto de la Fórmula (I), (II), (III) o (IV), el compuesto es un compuesto correspondiente al Compuesto 9, Compuesto 17a, Compuesto 17b, Compuesto 18a, Compuesto 18b, Compuesto 19, Compuesto 44, Compuesto 83a, Compuesto 83b, Compuesto 83c, Compuesto 83d o Compuesto 69, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0183] En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 9. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 17a. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 17b. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 18a. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 18b. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 19. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 83a. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 83b. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 83c. En una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 83d. En

una forma de realización, el compuesto es el Compuesto 69.

[0184] De acuerdo con algunas formas de realización de la Fórmula (I), el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los Compuestos 1, 5, 7-10, 13-15, 17a, 17b, 18a, 18b, 19-33, 35, 40-41, 43-45, 46a, 46b, 47-58, 59a, 59b, 60-61, 62a, 62b, 63a, 63b, 64a, 64b, 65, 66, 67a, 67b, 68a, 68b, 69-74, 75a, 75b, 76, 77, 78a, 78b, 79a, 79b, 80, 81a, 81b, 82a, 82b, 83a, 83b, 83c, 83d, 84a, 84b y 85-97 de la Tabla 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. De acuerdo con otras formas de realización de la Fórmula (I), el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los Compuestos 1, 5, 7-10, 13-15, 17a, 17b, 18a, 18b, 19-33, 35, 40-41, 43-45, 46a, 46b y 47-54 de la Tabla 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. De acuerdo con otra forma de realización de la Fórmula (I), el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 55-58, 59a, 59b, 60-61, 62a, 62b, 63a, 63b, 64a, 64b, 65, 66, 67a, 67b, 68a, 68b, 69-74, 75a, 75b, 76, 77, 78a, 78b, 79a, 79b, 80, 81a, 81b, 82a, 82b, 83a, 83b, 83c, 83d, 84a, 84b y 85-97 de la Tabla 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0185] Los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos de la Fórmula (I), (II), (III) o (IV)), o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden, entonces, originar enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Las formas de realización, por lo tanto, incluyen todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- isómeros ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quirales a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De manera similar, se prevé además la inclusión de todas las formas tautoméricas.

[0186] Las formas de realización de la presente invención incluyen todo tipo de rotámeros y estados restringidos de manera conformacional de un compuesto de la

invención. También se incluyen los atropisómeros, que 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 confórmeros individuales. Por ejemplo, algunos compuestos de la invención pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificados o enriquecidos para la presencia de un atropisómero.

[0187] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es una mezcla de atropisómeros. En otras formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un atropisómero sustancialmente purificado. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un R-atropisómero sustancialmente purificado. En algunas otras formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un R-atropisómero sustancialmente purificado.

SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RAS

[0188] 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.

[0189] 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.

[0190] 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 similares. Dichos materiales se pueden caracterizar con el uso de medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

[0191] 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 °C a alrededor de 150 °C, con mayor preferencia, de alrededor de 0 °C a alrededor de 125 °C y con máxima preferencia y de manera conveniente, a alrededor de temperatura ambiente o, alrededor de 20 °C.

[0192] 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.

[0193] Las personas del oficio de nivel medio reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otros compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo exitosamente por medio de modificaciones evidentes para las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, protegiendo grupos interferentes de manera adecuada, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en el estado de la técnica diferentes de aquellos descritos, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. De manera

alternativa, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en la presente o conocidas en el estado de la técnica son pertinentes para preparar otros compuestos de la invención.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y USOS DE INHIBIDORES DE RAS

[0194] 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. Se entiende que los métodos terapéuticos descritos en la presente también pueden incluir, en algunas formas de realización, la determinación de la presencia o ausencia de una mutación G12 de Ras antes de la administración de un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico descritos en la presente.

[0195] 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.

[0196] 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.

[0197] 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.

[0198] 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.

[0199] 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.

[0200] 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.

[0201] 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.

[0202] 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.

[0203] 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.

[0204] 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.

[0205] 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.

[0206] 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).

[0207] 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.

[0208] 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), linfoma 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.

[0209] 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.° de acceso NP203524), H-Ras (por ejemplo, N.° de acceso NP001123914) y N-Ras (por ejemplo, N.° de acceso NP002515) son conocidas en el estado de la técnica.

[0210] 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.

[0211] 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 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.

[0212] 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 embrionarios, 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 neuroendocrinos 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).

[0213] 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 formas de realización, 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.

[0214] 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.

[0215] En algunas formas de realización, la invención proporciona métodos para tratar un 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 una forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer pancreático. En una forma de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer pancreático. En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0216] 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.

[0217] 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.

[0218] 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 trastorno es cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En una forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer pancreático. En una forma de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer pancreático. En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0219] 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.

[0220] 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.

[0221] 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 una forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer pancreático. En una forma de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer pancreático. En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón. 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.

[0222] 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 un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En una forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer pancreático. En una forma de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer pancreático. En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón. 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.

[0223] En la presente también se proporcionan métodos para tratar el cáncer de pulmón en un paciente que tiene cáncer de pulmón, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico (o una composición farmacéutica que lo comprende) al paciente. En una forma de realización, el cáncer de pulmón es carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC). El NSCLC puede ser, por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En otra forma de realización, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón de células pequeñas. Aun en otra forma de realización, los tipos de cáncer de pulmón son tumores glandulares, tumores carcinoides o carcinomas indiferenciados. El cáncer de pulmón puede ser cáncer de pulmón en estadio I o II. En una forma de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón en estadio III o IV. Los métodos proporcionados en la presente incluyen la administración del compuesto como tratamiento de 1L. En una forma de realización, el cáncer de pulmón comprende una mutación G12C de KRas.

[0224] En la presente también se proporcionan métodos para tratar el cáncer pancreático en un paciente que tiene cáncer pancreático, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico descritos en la presente al paciente. En una forma de realización, el paciente se trató previamente con radiación y uno o más agentes quimioterapéuticos. En una forma de realización, el cáncer

pancreático es de estadio 0, I o II. En otra forma de realización, el cáncer pancreático es de estadio III o estadio IV. En una forma de realización, el cáncer pancreático comprende una mutación G12C de KRas.

[0225] En la presente también se proporcionan métodos para tratar el cáncer de colon en un paciente que tiene cáncer de colon, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico descritos en la presente al paciente. En una forma de realización, el cáncer de colon es de estadio I o II. En otra forma de realización, el cáncer de colon es de estadio III o estadio IV. En una forma de realización, el cáncer de colon comprende una mutación G12C de KRas.

[0226] En la presente también se proporcionan métodos para tratar el cáncer mediado por un mutante en G12C de K-Ras pantumoral. En una forma de realización de tales métodos, el método comprende:

a. determinar la ausencia o presencia de una mutación G12C de Kras en una muestra tomada de un paciente con un presunto cáncer diagnosticado; y

b. administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico descritos en la presente.

[0227] En una forma de realización de tales métodos, al paciente se le diagnostica un cáncer descrito en la presente. En otra forma de realización de tales métodos, la muestra es una muestra tumoral tomada del sujeto. En una forma de realización como tal, la muestra se toma antes de la administración de cualquier tratamiento. En otra forma de realización como tal, la muestra se toma antes de la administración de un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico descritos en la presente y después de la administración de otro agente quimioterapéutico. En otra forma de realización de tales métodos, el compuesto o la una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico descritos en la presente se administra como se proporciona en la presente (por ejemplo, por vía oral).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

[0228] 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.

[0229] 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.

[0230] 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.

[0231] 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.

[0232] 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.

[0233] 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.

[0234] 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.

[0235] 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.

[0236] 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.

[0237] 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 Pharmac*y. 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).

[0238] 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.

[0239] 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.

[0240] 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.

[0241] 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.

[0242] 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.

[0243] 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.

[0244] 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, semisólido 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 semisólidas 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.

[0245] 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.

[0246] 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(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

[0247] 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.

[0248] 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.

[0249] 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.

[0250] 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.

[0251] 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.

[0252] 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.

[0253] 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.

[0254] 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.

[0255] 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

[0256] 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.

[0257] 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.

[0258] 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.

[0259] 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.

[0260] 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 (Erbitux) 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).

[0261] 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).

[0262] 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.

[0263] 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.

[0264] 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.

[0265] 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.

[0266] 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).

[0267] 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.

[0268] 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.

[0269] 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.

[0270] 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.

[0271] 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.

[0272] 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).

[0273] 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).

[0274] 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.

[0275] 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.

[0276] 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.

[0277] 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.

[0278] 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, Atezolizumab, 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.

[0279] 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.

[0280] 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 conjunto 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, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, 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, epirrubicina, 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, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antisuprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; polisacárido K; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; 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, forodesine, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, 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, sapacitabine, Stanford V, swainsonina, talaporfin, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, Tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezan, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar.

[0281] 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.

[0282] 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

[0283] 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

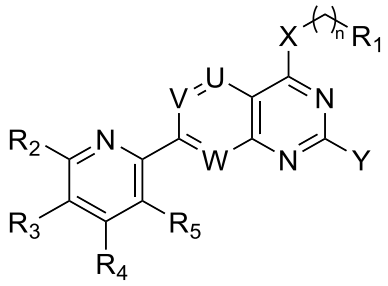
aceptable desde el punto de vista farmacéutico. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto del envase en el recipiente o asociado con este. El término "prospecto" se refiere a las instrucciones que habitualmente se incluyen en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen 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 (BWFI), 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.

[0284] 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

[0285] Las formas de realización adicionales se proporcionan en la presente a continuación.

[0286] Forma de realización 1: Un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

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

en donde,

R_1 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;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)$NH(CH_3)$-(C_{1-6} alquilenil)$N(CH_3)_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y ciclopropilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, un heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

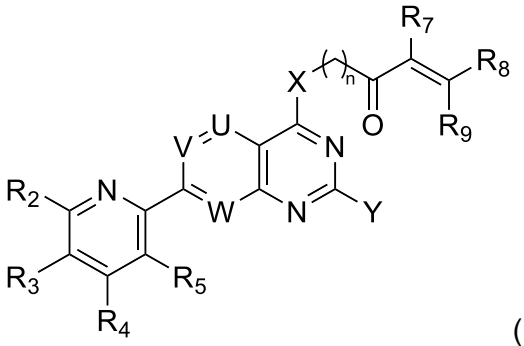
V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c}) o N;

cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

[0287] Forma de realización 2: El compuesto de la Forma de realización 1 que tiene una Fórmula (II):



(II),

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

en donde,

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)$NH(CH_3)$-(C_{1-6} alquilenil)$N(CH_3)_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y ciclopropilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R_8 y R_9 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, 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_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-12} dialquilamino y C_{1-6} haloalcoxi;

o

R_7 y R_8 juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos, o R_7 y R_8 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_9 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;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

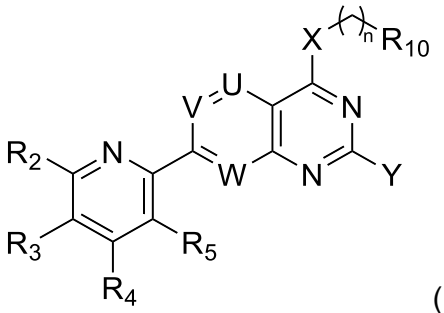
V es C(R_{6b});

W es $C(R_{6c})$ o N;

cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

[0288] Forma de realización 3: El compuesto de la Forma de realización 1 que tiene una Fórmula (III):



(III)

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

en donde,

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)$NH(CH_3)$-(C_{1-6} alquilenil)$N(CH_3)_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y ciclopropilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi;

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en R_{10a} y $–C(O)-R_{10a}$;

R_{10a} se selecciona del grupo que consiste en oxiranilo y aziridinilo;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en $–L-Y_1$ o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y $N(L^a)$;

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es $C(R_{6a})$;

V es $C(R_{6b})$;

W es $C(R_{6c})$ o N;

cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

[0289] 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 R_2 se selecciona del grupo que consiste en NH_2 y –NHR; y R es C_{1-6} alquilo.

[0290] Forma de realización 5: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_2 es NH_2.

[0291] Forma de realización 6: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-5, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y ciclopropilo.

[0292] Forma de realización 7: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-6, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo.

[0293] Forma de realización 8: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^5 es C_{1-3} haloalquilo.

[0294] Forma de realización 9: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_5 es CF_3, y R_2 es NH_2.

[0295] Forma de realización 10: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_5 es ciclopropilo.

[0296] Forma de realización 11: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-5, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_{6-14} arilo o heteroarilo de 5 a 10 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

[0297] 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_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{6-14} arilo, que se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

[0298] Forma de realización 13: El compuesto de la Forma de realización 12, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_6 arilo, que se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

[0299] 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 el C_6 arilo es no sustituido.

[0300] Forma de realización 15: El compuesto de la Forma de realización 13, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el C_6 arilo se sustituye con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente halo.

[0301] 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:

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciclopropilo y -NHR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo lineal, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} hidroxialcanoílo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} alquilamino, -(C_{1-6} alquilenil)$NH(CH_3)$-(C_{1-6} alquilenil)$N(CH_3)_2$ y -(C_{1-3} alquilenil)(heterociclilo de 3-7 miembros);

R_3 y R_4 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, NH_2, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio y C_{1-6} alquilamino;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, Br, I, NH_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{1-6} alquilamino y C_{3-7} cicloalquilo,

en donde al menos dos de R_2, R_3, R_4 y R_5 es diferente de H; o

R_2 y R_3, R_3 y R_4, o R_4 y R_5, junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o C_{6-14} arilo; 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 OH, NH_2, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo y C_{1-3} haloalcoxi;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

V es C(R_{6b});

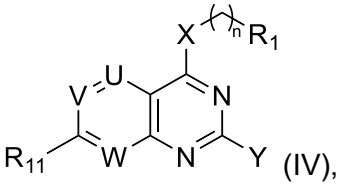
W es C(R_{6c}) o N;

cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que

consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, 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_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

[0302] Forma de realización 17: Un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una Fórmula (IV):



(IV),

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

en donde,

R_1 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;

X se selecciona del grupo que consiste en NH_2, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, 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 OH, NH_2, halo, ciano, carboxi, carbamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} haloalquilo, 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;

Y se selecciona del grupo que consiste en –L-Y_1 o Y_1;

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{6-14} arilo sustituido con un C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a

10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo, hidroxi y oxo;

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{1-6} haloalcoxi;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, S y N(L^a);

L^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;

U es C(R_{6a});

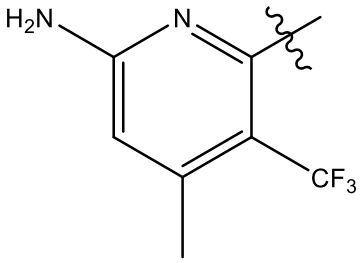
V es C(R_{6b});

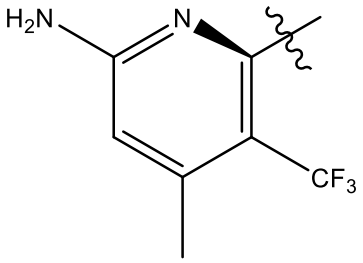
W es C(R_{6c}) o N;

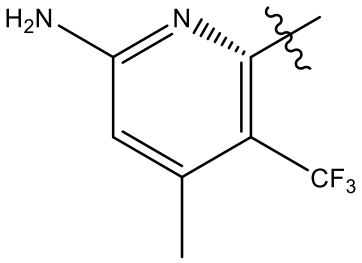
cada uno de R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NH_2, halo, ciano, carbamoílo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente heterociclilo de 4 a 10 miembros, C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquiltio, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilamino, C_{6-14} arilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} carbamoilalquilo, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

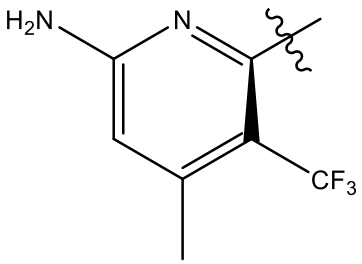
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2; y

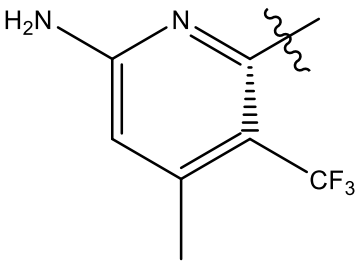
R_{11} se selecciona del grupo que consiste en:

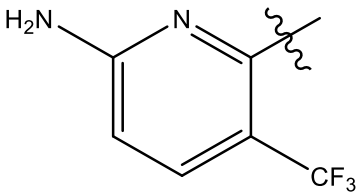


,


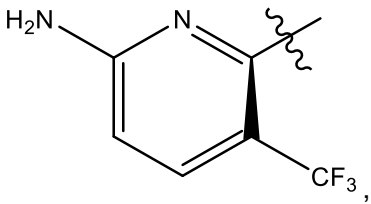
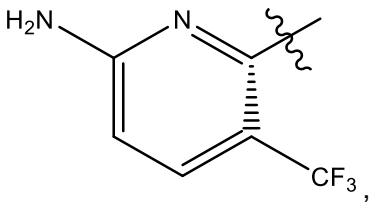
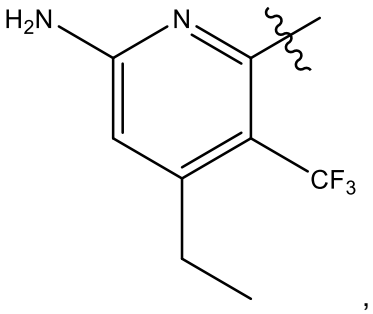
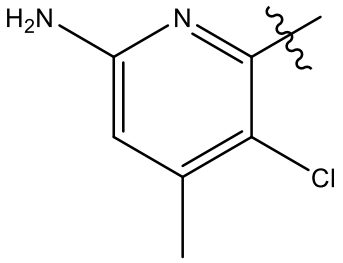
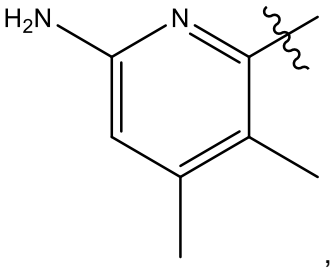
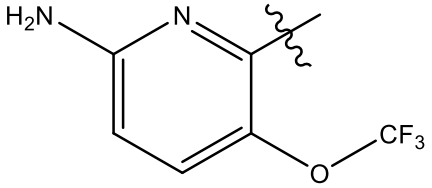
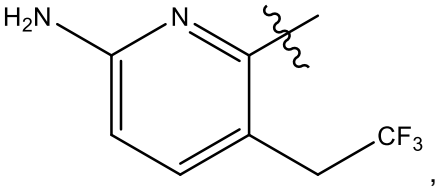
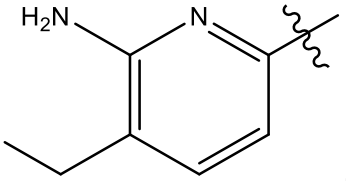
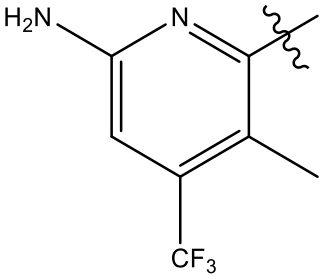
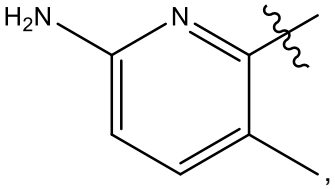
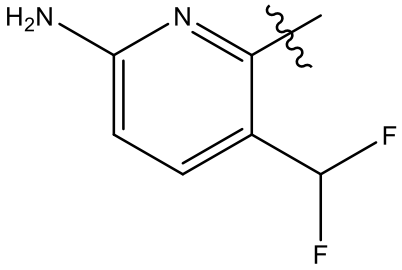
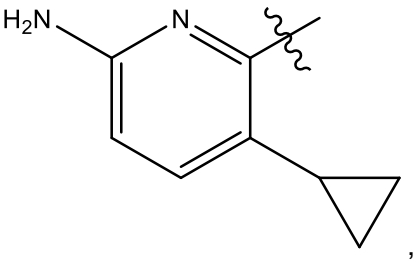
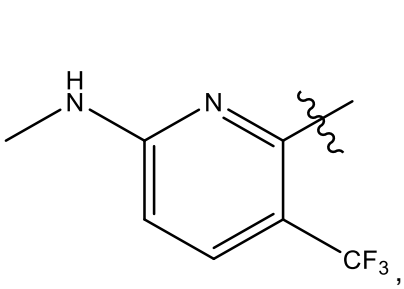
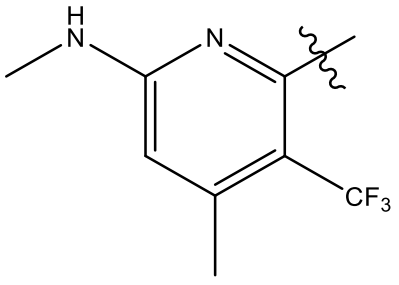
,


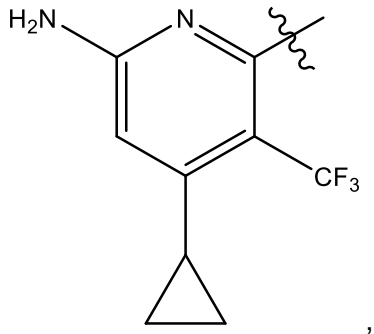
,


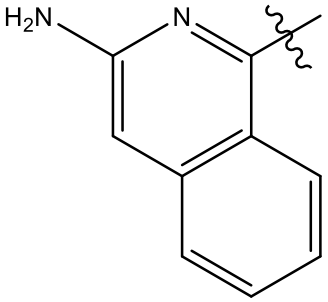
,


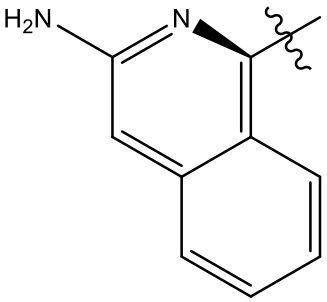
,


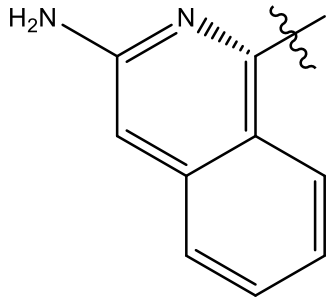
,

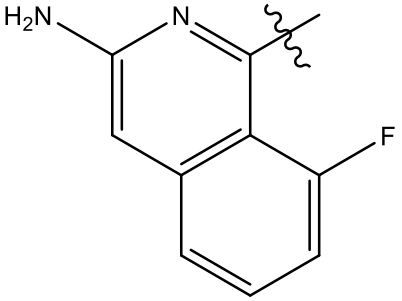

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

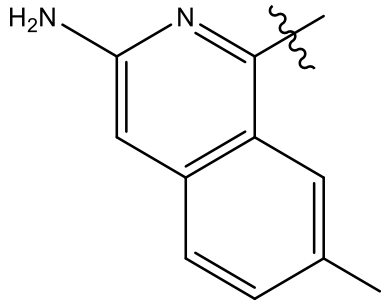


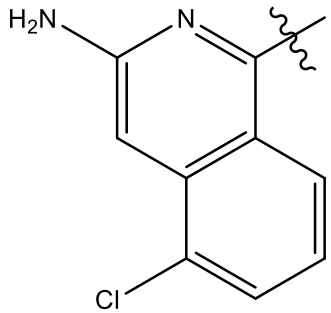
,


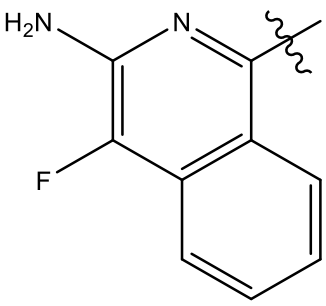
,


,


,


,


,


y


.

[0303] Forma de realización 18: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-17, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Y es Y_1, e Y_1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo.

[0304] Forma de realización 19: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-17, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

Y es –L-Y_1;

L se selecciona del grupo que consiste en O y N(L^a);

L^a es H; y

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino y heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo; y

cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi.

[0305] Forma de realización 20: El compuesto de la Forma de realización 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde L es N(L^a), L^a es H, e Y_1 es C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino.

[0306] Forma de realización 21: El compuesto de la Forma de realización 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

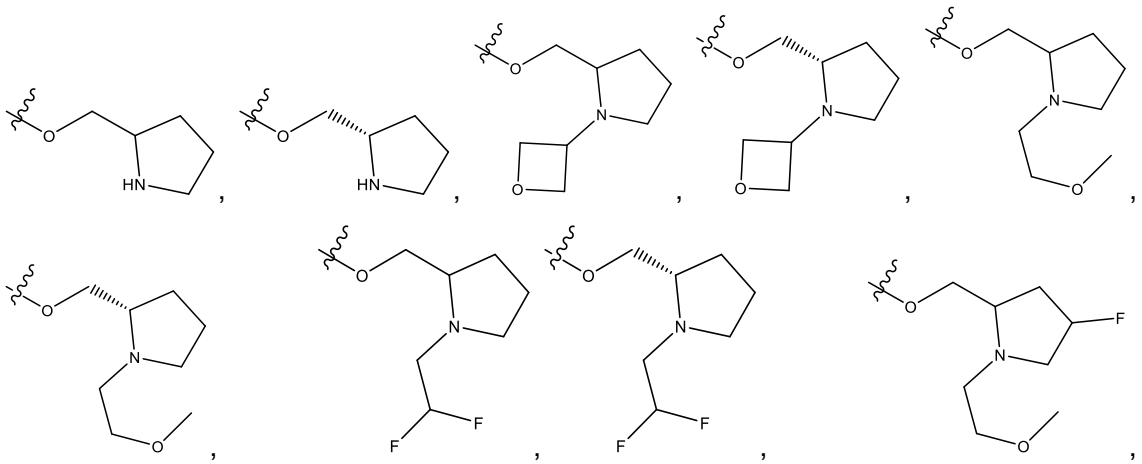
L es O;

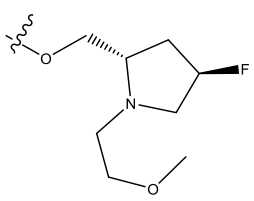
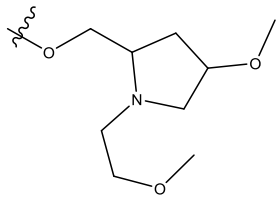
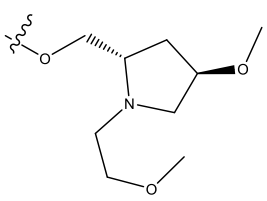
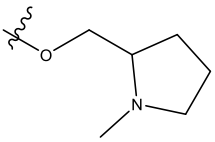
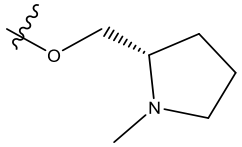
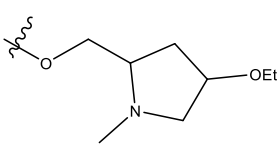
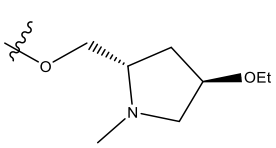
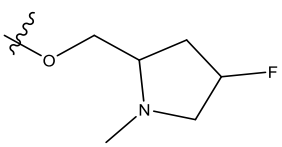
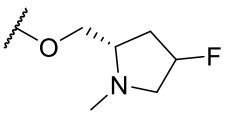
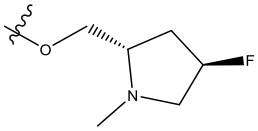
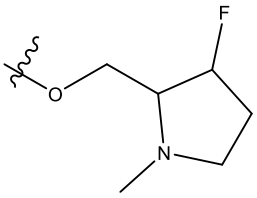
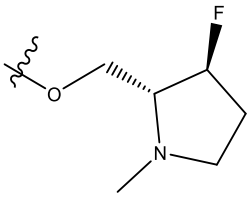
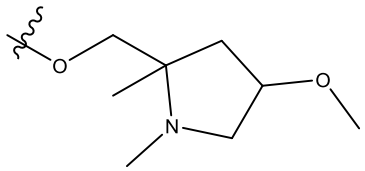
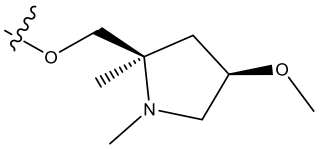
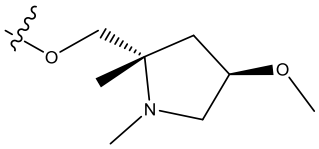
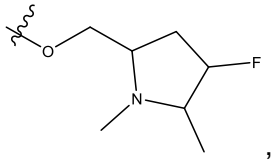
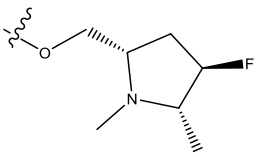
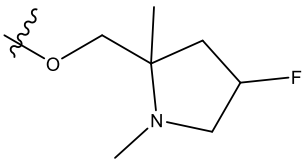
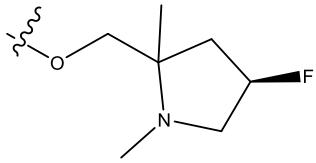
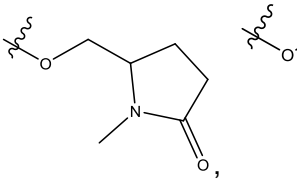
Y_1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes Y_{1a}, C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente C_{1-6} dialquilamino, C_{1-6} alquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino ciclopropilo, C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un C_{1-6} dialquilamino y heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con metilo; y

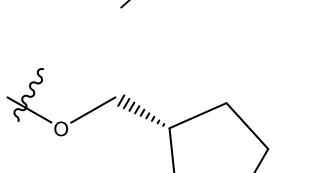
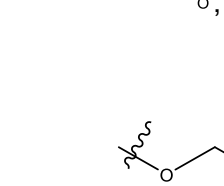
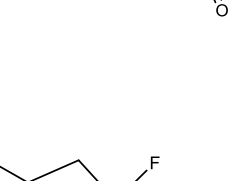
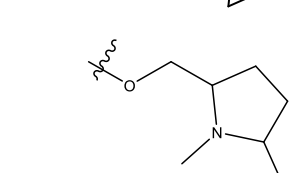
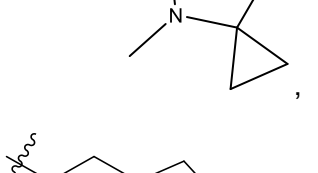
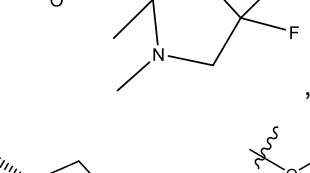
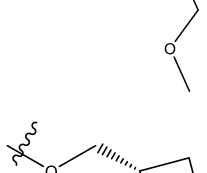
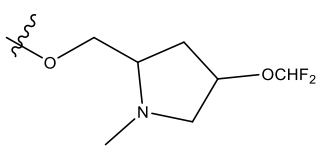
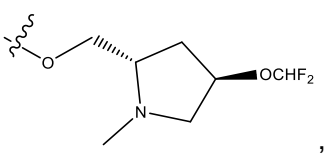
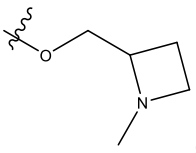
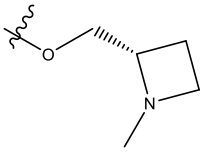
cada Y_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, heterociclilo de 3 a 7 miembros, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, oxo, hidroxi, NH_2, ciano, C_{1-6} carboxialquilo, C_{1-6} cianoalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalcoxi.

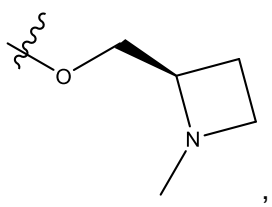
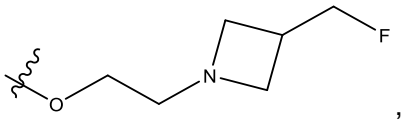
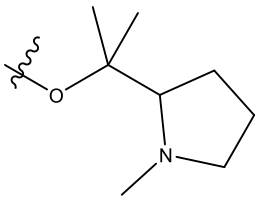
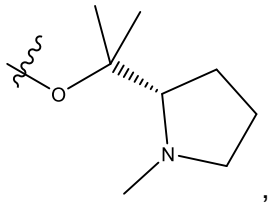
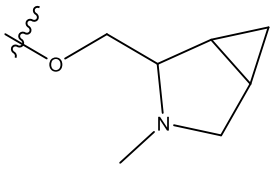
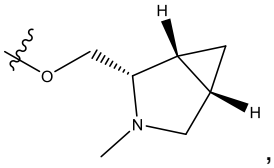
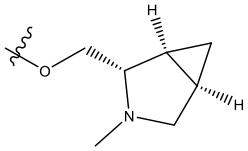
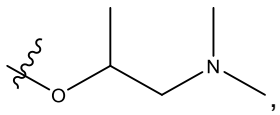
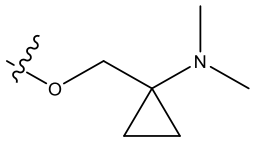
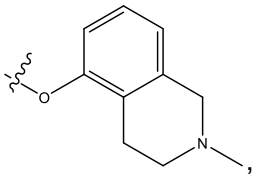
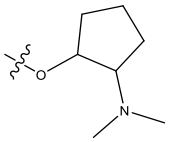
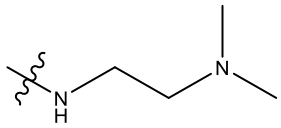
[0307] Forma de realización 22: El compuesto de la Forma de realización 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Y_1 es un C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente metilheterociclilo de 4 a 10 miembros.

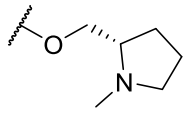
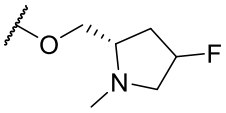
[0308] Forma de realización 23: El compuesto de la Forma de realización 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en:



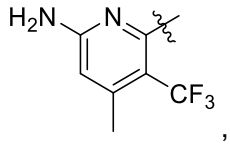
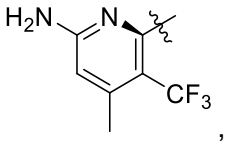
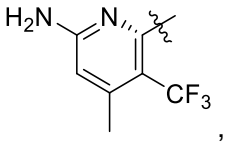
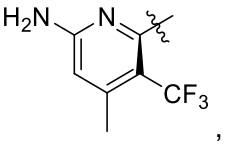
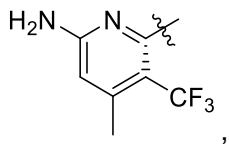
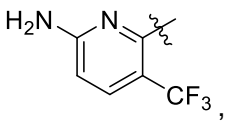
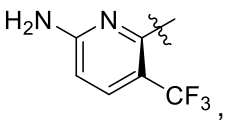
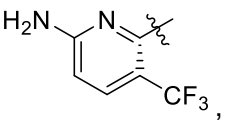
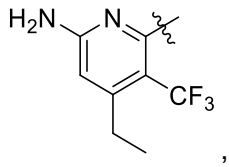
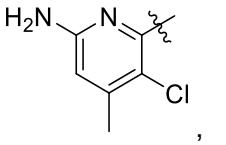
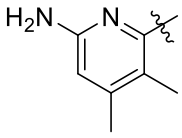
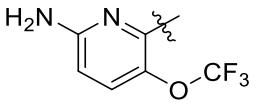

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

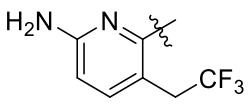
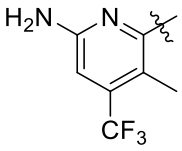
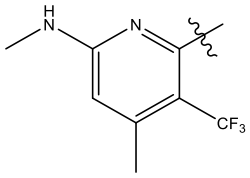
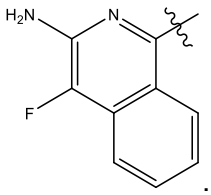
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

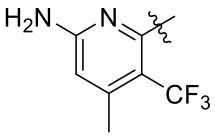
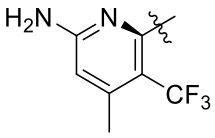
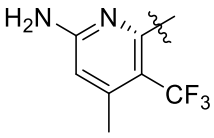

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

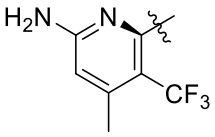
[0309] Forma de realización 24: El compuesto de la Forma de realización 23, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde Y es  o  .

[0310] Forma de realización 25: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 17-24, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_{11} es


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


, 
, 
o 
.

[0311] Forma de realización 26: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 17-25, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_{11} es 
, 
o 
.

[0312] Forma de realización 27: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 17-25, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_{11} es 
.

[0313] Forma de realización 28: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-27, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_{6a} es H.

[0314] Forma de realización 29: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_{6b} se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquiltio y heterociclilo de 4 a 10 miembros.

[0315] Forma de realización 30: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_{6b} es hidrógeno, halo o C_{1-3} haloalquilo.

[0316] Forma de realización 31: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-30, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde W es $C(R_{6c})$, y R_{6c} es hidrógeno o halo.

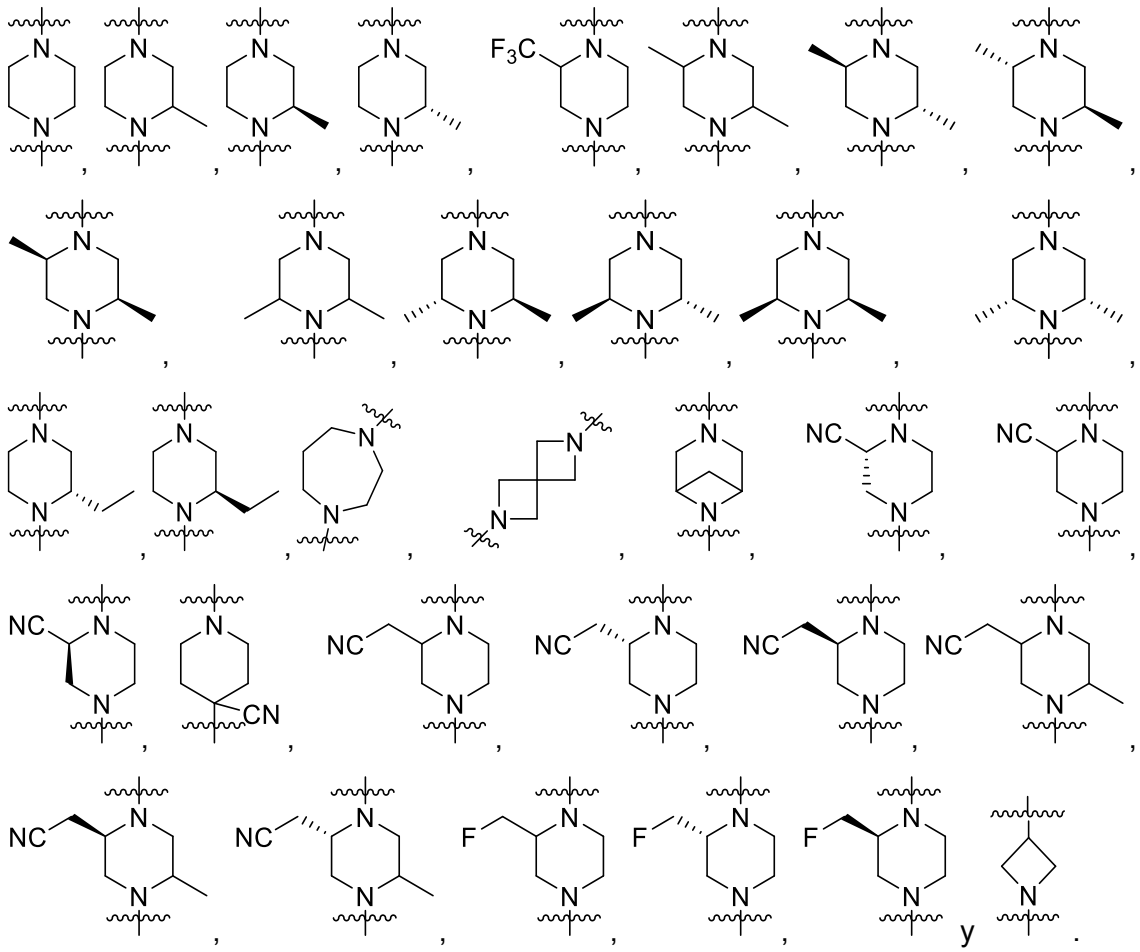
[0317] Forma de realización 32: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-31, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde W es $C(R_{6c})$, y R_{6c} es halo.

[0318] Forma de realización 33: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros.

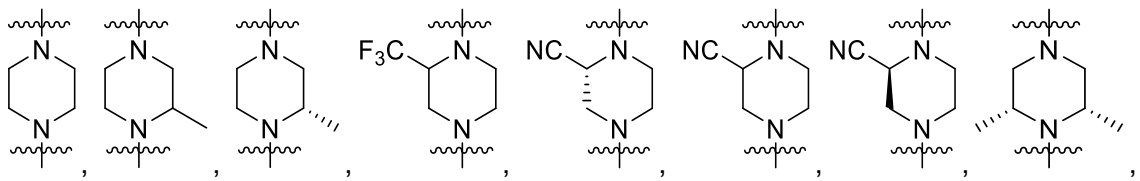
[0319] Forma de realización 34: El compuesto de cualquiera de las Formas de

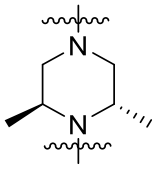
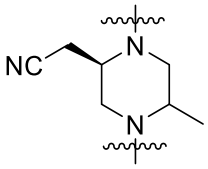
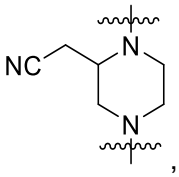
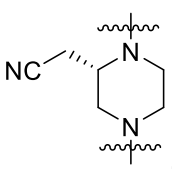
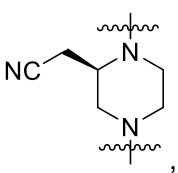
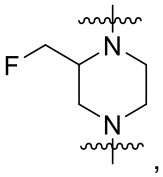
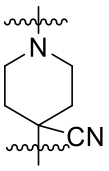
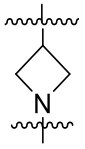
realización 1-32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X es un heterociclilo de 4 a 7 miembros sustituido con 1 a 4 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} cianoalquilo y C_{1-6} haloalquilo.

[0320] Forma de realización 35: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X se selecciona del grupo que consiste en:

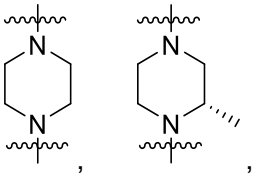
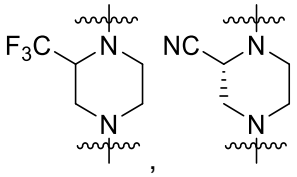
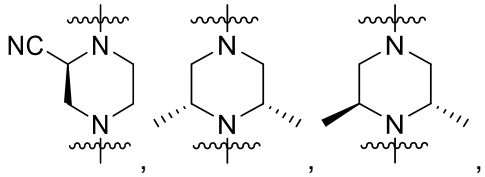
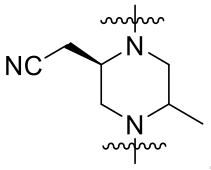
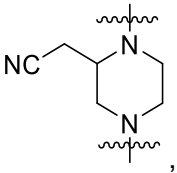
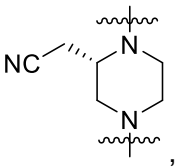
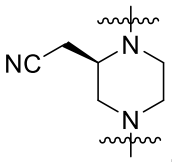
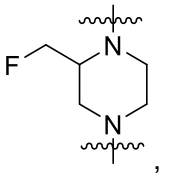
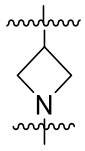


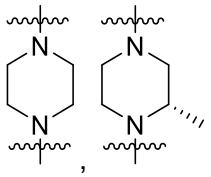
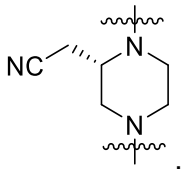
[0321] Forma de realización 36: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X se selecciona del grupo que consiste en:










y  .

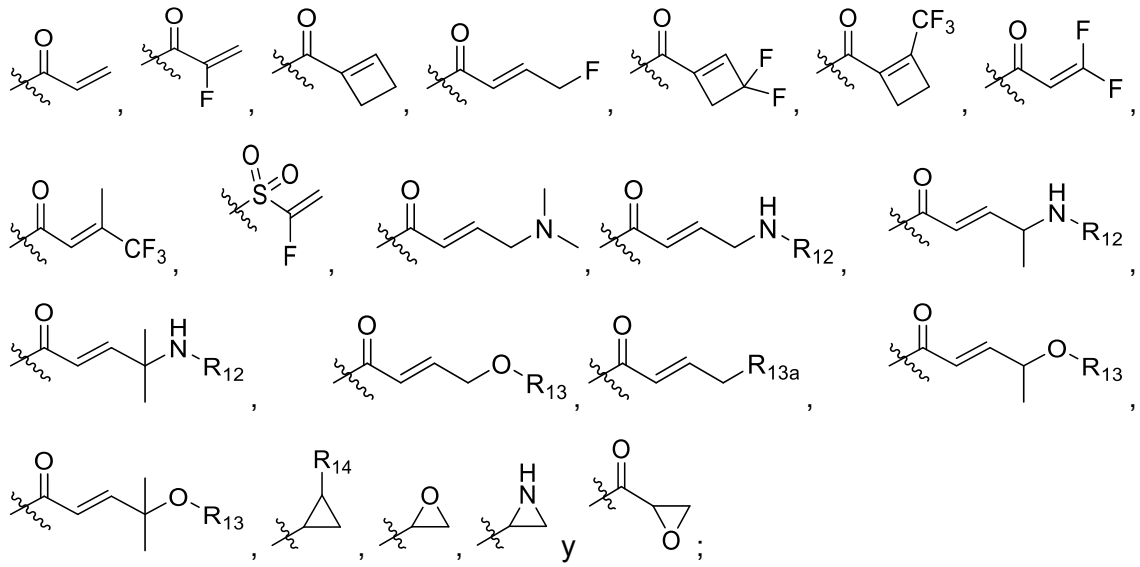
[0322] Forma de realización 37: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X se selecciona del grupo que consiste en:









y  .

[0323] Forma de realización 38: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde X es  , o  .

[0324] Forma de realización 39: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-38, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde n es 0.

[0325] Forma de realización 40: El compuesto de la Forma de realización 1 o 17, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

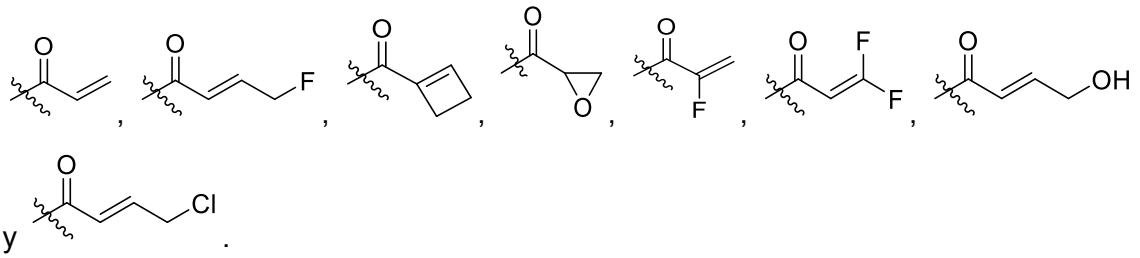
R_{12} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alcanoílo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alquilsulfonilo;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo;

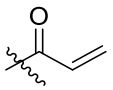
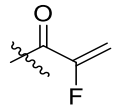
R_{13a} es halo; y

R_{14} es halo.

[0326] 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 R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



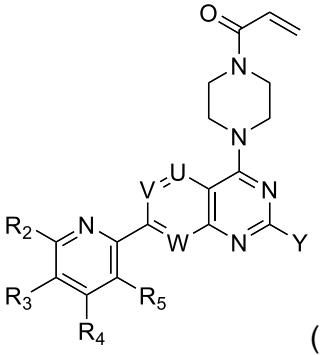
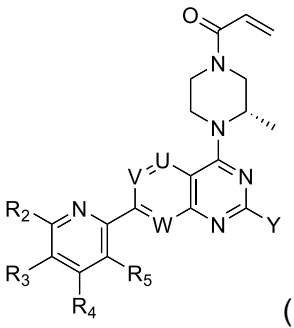
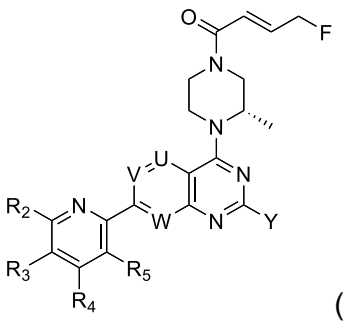
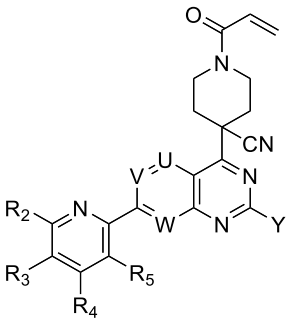
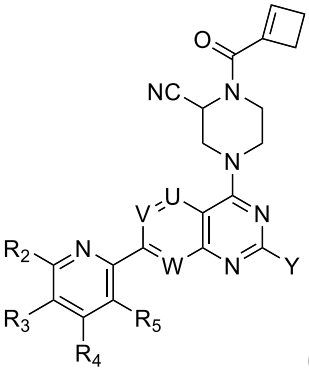
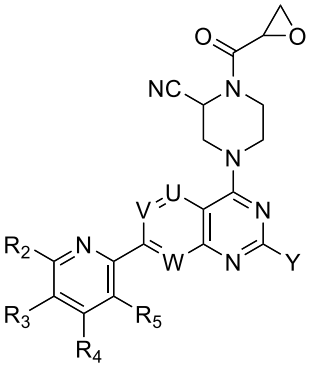
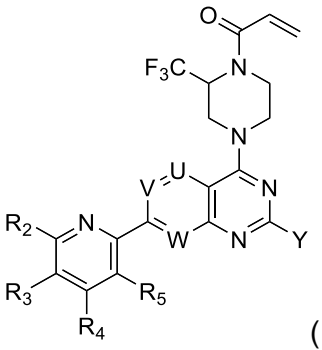
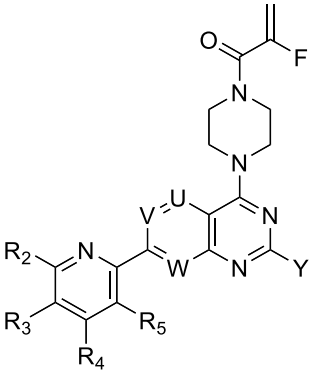
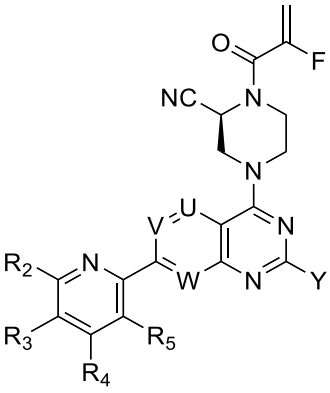
y .

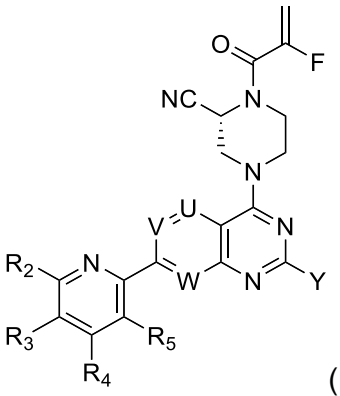
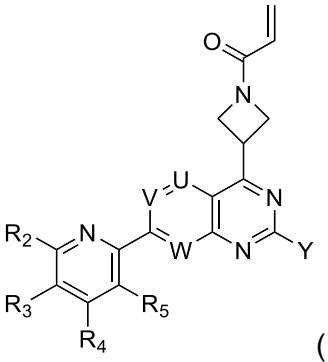
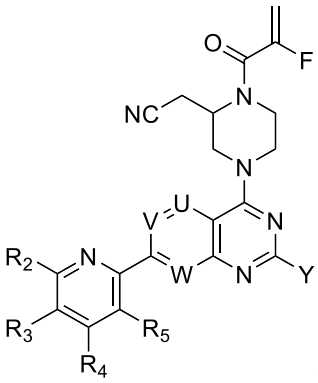
[0327] Forma de realización 42: El compuesto de la Forma de realización 41, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es  o  .

[0328] Forma de realización 43: El compuesto de la Forma de realización 2, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, ciano y halo; y R_8 y R_9 se seleccionan, cada uno

independientemente, del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, 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_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-12} dialquilamino y C_{1-6} haloalcoxi.

[0329] Forma de realización 44: El compuesto de la Forma de realización 1 o 17, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una Fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

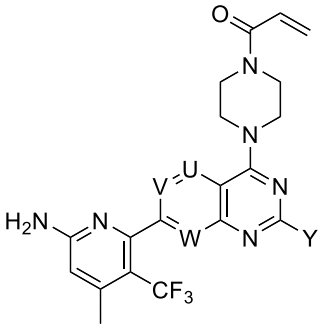
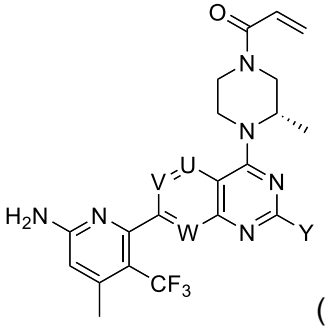
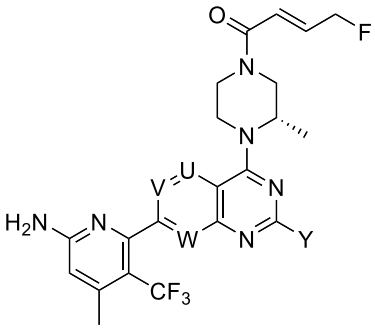
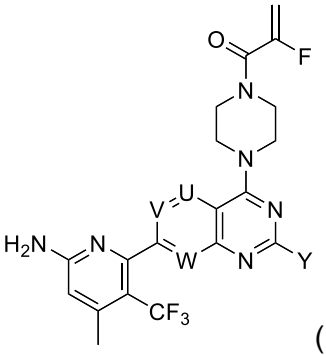
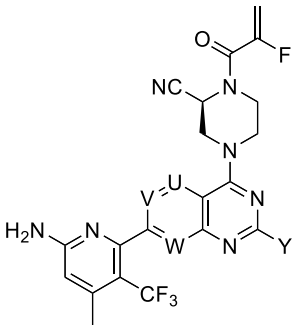

(Ia);

(Ib);

(Ic);

(Id);

(Ie);

(If);

(Ig);

(Ih);

(Ii);

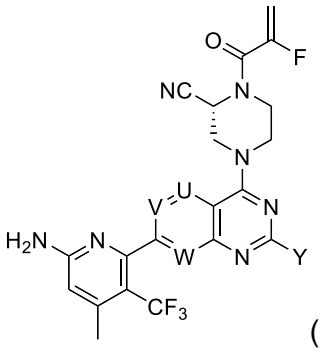
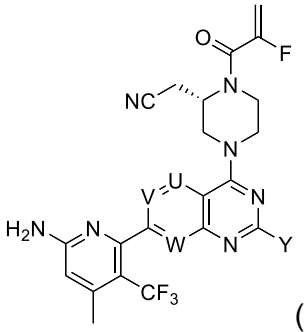

(Ij);

(Ik); y

(Il),

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

[0330] Forma de realización 45: El compuesto de la Forma de realización 44, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una Fórmula seleccionada del grupo que consiste en la Fórmula (Ib) o (Il).

[0331] Forma de realización 46: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 17-41, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) comprende una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:


(IVa);

(IVb);

(IVc);

(IVd);


(IVe);  (IVf); y  (IVg), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0332] Forma de realización 47: El compuesto de la Forma de realización 46, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) comprende un compuesto de la Fórmula (IVa), (IVb), (IVd) o (IVg), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0333] Forma de realización 48: El compuesto de la Forma de realización 46, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) comprende un compuesto de la Fórmula (IVa) o (IVb), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0334] Forma de realización 49: El compuesto de la Forma de realización 46, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) comprende un compuesto de la Fórmula (IVd) o (IVg), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0335] 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 R_7 y R_8 juntos forman un enlace triple entre los carbonos a los que están unidos o R_7 y R_8 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_9 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.

[0336] 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 R_7, R_8 y R_9 son cada uno H.

[0337] Forma de realización 52: Un compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se proporciona en la Tabla 1.

[0338] Forma de realización 53: Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0339] Forma de realización 54: La composición farmacéutica de la forma de realización 53, en donde la composición farmacéutica se formula para administración oral.

[0340] Forma de realización 55: La composición farmacéutica de la forma de realización 53, en donde la composición farmacéutica se formula para inyección.

[0341] Forma de realización 56: 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 1-52, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 53-55.

[0342] Forma de realización 57: El método de la forma de realización 56, en donde el individuo es un ser humano.

[0343] Forma de realización 58: El método de la Forma de realización 55 o 56, en donde la administración es por vía oral.

[0344] Forma de realización 59: El método de la Forma de realización 55 o 56, en donde la administración es por inyección.

[0345] Forma de realización 60: El método de cualquiera de las Formas de realización 56-59, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras.

[0346] Forma de realización 61: El método de cualquiera de las Formas de realización 56-60, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

[0347] Forma de realización 62: El método de cualquiera de las Formas de realización 56-61, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0348] Forma de realización 63: 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 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0349] Forma de realización 64: 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 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0350] Forma de realización 65: El método de la forma de realización 64, en donde la inhibición de la proliferación se mide como una disminución en la viabilidad celular de la población celular.

[0351] Forma de realización 66: 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 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las Formas de realización 53-55.

[0352] Forma de realización 67: El método de la forma de realización 66, en donde el trastorno es un cáncer.

[0353] Forma de realización 68: El método de la Forma de realización 67, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

[0354] Forma de realización 69: El método de la Forma de realización 66, en donde el cáncer es un cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer pancreático.

[0355] Forma de realización 70: El método de cualquiera de las Formas de realización 66-69, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0356] Forma de realización 71: 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 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para producir la proteína mutante en G12C K-Ras marcada.

[0357] Forma de realización 72: 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 1-52, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o la composición farmacéutica de cualquiera de las Formas de realización 53-55 a un sujeto que lo necesita.

[0358] Forma de realización 73: El uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-52, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer.

[0359] Forma de realización 74: El uso de la forma de realización 73, en donde el medicamento se formula para administración oral.

[0360] Forma de realización 75: El uso de la forma de realización 73, en donde el medicamento se formula para inyección.

[0361] Forma de realización 76: El uso de cualquiera de las Formas de realización 73-

75, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras.

[0362] Forma de realización 77: El uso de cualquiera de las Formas de realización 73-76, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

[0363] Forma de realización 78: El uso de cualquiera de las Formas de realización 73-76, en donde el cáncer es un cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer pancreático.

[0364] Forma de realización 79: El uso de cualquiera de las Formas de realización 73-78, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0365] Forma de realización 80: El uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-52, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

[0366] Forma de realización 81: El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 53-55, para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

[0367] Forma de realización 82: El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las Formas de realización 53-55, para usar en un método para tratar el cáncer.

[0368] Forma de realización 83: El compuesto, la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la forma de realización 82, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de K-Ras.

[0369] Forma de realización 84: El compuesto, la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la Forma de realización 82 u 83, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

[0370] Forma de realización 85: El compuesto, la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de la Forma de realización 82 u 83, en donde el cáncer es un cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer pancreático.

[0371] Forma de realización 86: El compuesto, la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las Formas de realización 82-85, en donde el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0372] Forma de realización 87: El compuesto de cualquiera de las formas de

realización 1-52 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización 53-55 para usar en un método para inhibir la metástasis tumoral.

EJEMPLOS

[0373] 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.

[0374] En los Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

ACN – acetonitrilo

Ac_2O – acetato de acetilo

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

Boc_2O – dicarbonato de di-ter-butilo

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

$CH_3Ti(O_i\text{-}Pr)_3$ – triisopropóxido de metiltitanio(IV)

DBU – 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE – 1,2-dicloroetano

DCM – diclorometano

DIEA o DIPEA – N,N-diisopropiletilamina

DMA – N,N-dimetilacetamida

DMAc – *N*,*N*-dimetilacetamida

DMAP -- 4-dimetilaminopiridina

DMF – N,N-dimetilformamida

DMSO – dimetil sulfóxido

EA – acetato de etilo

EtOAc – acetato de etilo

EtOH – etanol

HATU – hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluronio

HFIP – hexafluoroisopropanol

HOAc – ácido acético

iPrOAc – acetato de isopropilo

KF – fluoruro de potasio

KOAc – acetato de potasio

LDA – diisopropilamida de litio

LiHMDS – bis(trimetilsilil)amida de litio

LCMS – a

mCPBA – ácido 3-cloroperoxibenzoico

MeCN – acetonitrilo

MeI – yodometano

MeOH – metanol

MeONa – metóxido de sodio o metanolato de sodio

MTBE – metil ter-butil éter

MW – microondas

$NaBH(OAc)_3$ – triacetoxiborohidruro de sodio

NIS – N-yodosuccinimida

$P(Cy)_3$ o PCy_3 – triciclohexilfosfina

$P(t\text{-}Bu)_3HBF_4$ – tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio

Pd/C – paladio sobre carbón

$Pd_2(dba)_3$ – tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

$Pd_2(dba)_3CHCl_3$ – tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) cloroformo

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ – [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) o dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), en complejo con diclorometano

$Pd(PPh_3)_4$ – tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ – dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)

PE – éter de petróleo

PMBCl – 4-metoxibencilcloruro

pTsA – ácido *p*-toluensulfónico

r.t. – temperatura ambiente

$Sn_2(n\text{-}Bu)_6$ – hexabutildiestaño

TBSCl – cloruro de ter-butildimetilsililo o ter-butildimetilclorosilano

$[Rh(COD)Cl]_2$ – dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I)

TEA – trietilamina

TFA – ácido trifluoroacético o ácido 2,2,2-trifluoroacético

THF – tetrahidrofurano

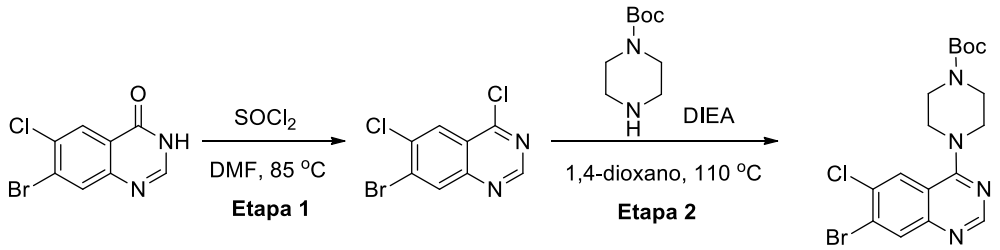
THP – tetrahidropirano

TsOH – ácido p-toluensulfónico

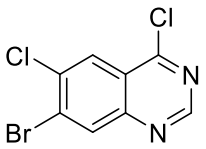
Ejemplos de compuestos

Intermediario 1: ter-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

[0375] Se preparó intermediario *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

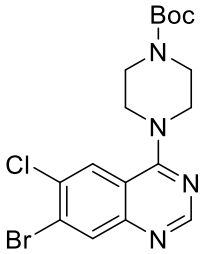


Etapa 1: 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina



[0376] A una solución de 7-bromo-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (330 g, 1,28 mol) en cloruro de tionilo (4,0 l) se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (4 ml). La mezcla se agitó durante 12 h a 80 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (350 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 277,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



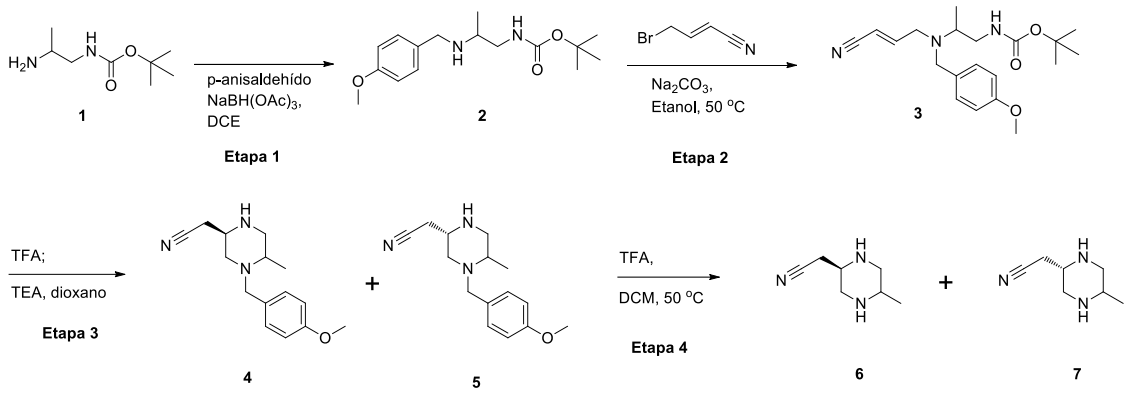
[0377] Se agitó una solución de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (330 g, 1,20 mol), *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (340 g, 1,80 mol, 1,50 equiv) y DIPEA (586 ml, 3,60 mol) en 1,4-dioxano (3,0 l) durante 60 minutos a 110 ºC. Una vez que se completó, los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con PE (500 ml) y agua (500 ml) y luego se secaron para obtener *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (446 g, 87,4 %) como un sólido amarillo claro.

[0378] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 3,76 (dd, *J* = 6,2, 3,7 Hz, 4H), 3,65 (dd, *J* = 6,4, 3,8 Hz, 4H), 1,50 (s, 9H), LCMS (ESI, m/z): 429,2 $[M+H]^+$.

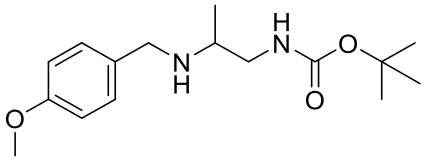
Intermediario 2: 2((2R)-5-metilpiperizin-2-il)acetonitrilo

[0379] El compuesto intermediario 2((2R)-5-metilpiperizin-2-il)acetonitrilo se preparó

de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

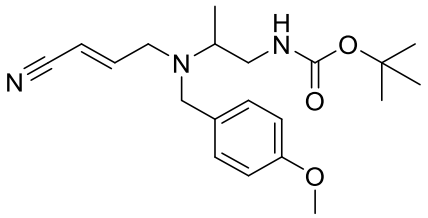


Etapa 1: ter-butil (2-((4-metoxibencil)amino)propil)carbamato



[0380] A una solución de ter-butil N-(2-aminopropil)carbamato (8,3 g, 47,6 mmol) y p-anisaldehído (5,8 ml, 47,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (175 ml), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (15 g, 71,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 horas. La reacción se diluyó con DCM, luego se lavó con Na_2CO_3 sat. 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 (2-((4-metoxibencil)amino)propil)carbamato (10,2 g, 71 %). LCMS (ESI, m/z): 295,5 $[M+H]^+$.

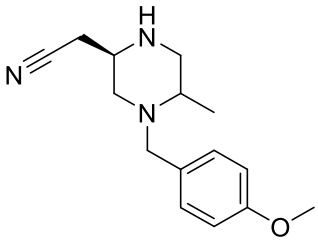
Etapa 2: ter-butil (E)-(2-((3-cianoalil)(4-metoxibencil)amino)propil)carbamato

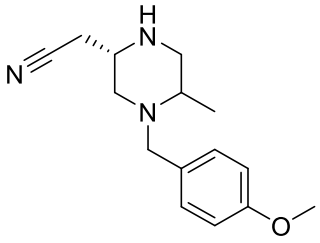


[0381] Una solución de ter-butil (2-((4-metoxibencil)amino)propil)carbamato (2,9 g, 9,8 mmol), (E)-4-bromobut-2-enenitrilo (1,2 mg, 8,22 mmol) y carbonato de sodio (2,8 g, 26,3 mmol) en etanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se concentró, luego se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua. 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) luego (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener ter-butil (E)-(2-((3-cianoalil)(4-metoxibencil)amino)propil)carbamato. LCMS

(ESI, m/z): 360,6 $[M+H]^+$.

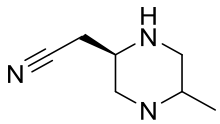
Etapa 3: 2-((2R)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo y 2-((2S)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo

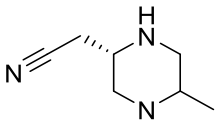




[0382] Una solución de ter-butil (E)-(2-((3-cianoalil)(4-metoxibencil)amino)propil)carbamato (2,3 g, 6,4 mmol) en 5 % de ácido trifluoroacético en hexafluoro-2-propanol (75 ml, 49,3 mmol) se agitó a r.t. durante 18 horas. La reacción se concentró, luego se agregaron 1,4-dioxano (80 ml) y trietilamina (5,75 ml, 41,1mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 60 minutos. El producto crudo se concentró y se purificó mediante HPLC (NH_4OH 5-50 %) para obtener 2-((2R)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo como pico 1 de HPLC (1,05 g, 49 %) y 2-((2S)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo como pico 2 de HPLC (0,76 g, 35 %). La estereoquímica se asignó de manera arbitraria. LCMS (ESI, m/z): 260,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 2-((2R)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo y 2-((2S)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo

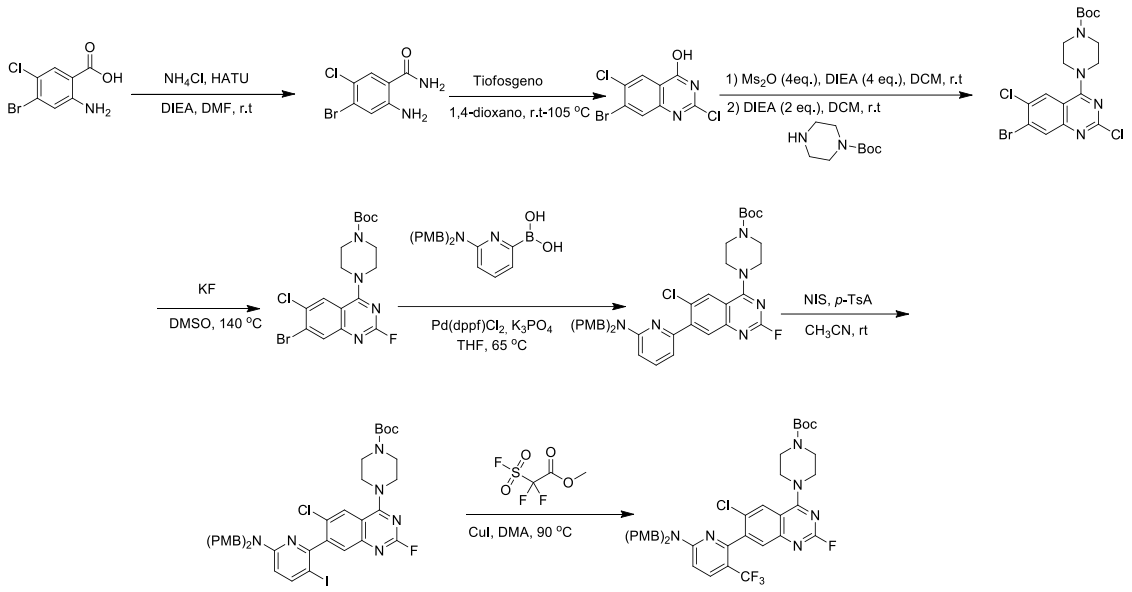




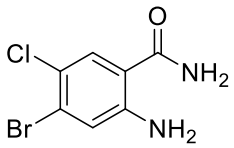
[0383] A una solución de 2-((2R)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo (600 mg, 2,313 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó ácido trifluoroacético (17,5 ml, 231,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 horas. La reacción se concentró, y el producto crudo se usó en la siguiente etapa. LCMS (ESI, m/z): 140,1 $[M+H]^+$.

Intermediario 3: ter-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

[0384] El compuesto *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

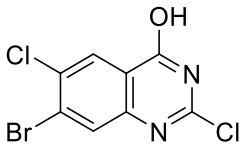


Etapa 1: 2-amino-4-bromo-5-cloro-benzamida



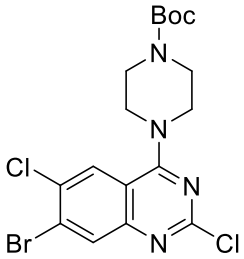
[0385] Una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10,0 g, 39,92 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (15,45 g, 119,77 mmol) y cloruro de amonio (6,41 g, 119,77 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se agregó HATU (18,22 g, 47,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se recolectó y se secó al vacío para obtener 2-amino-4-bromo-5-cloro-benzamida (8 g, 32,0 mmol, 80,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m*/*z*): 248,9 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 7-bromo-2, 6-dicloro-quinazolin-4-ol



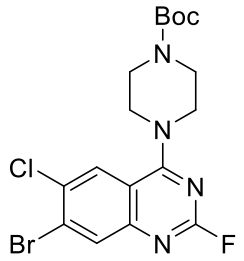
[0386] A una solución de 2-amino-4-bromo-5-cloro-benzamida (20,0 g, 80,16 mmol) en 1, 4-dioxano (100 ml) se agregó por goteo tiofosgeno (20,3 g, 176,52 mmol) con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se agitó durante 1 hora a 105 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. La capa orgánica se lavó con dietiléter para obtener 7-bromo-2, 6-dicloro-quinazolin-4-ol (20 g, 68,043 mmol, 84,9 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI, *m*/*z*): 292,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-(7-bromo-2, 6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0387] Una solución de 7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-ol (15,0 g, 51,03 mmol), anhídrido metansulfónico (35,6 g, 204,11 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (26,3 g, 203,88 mmol) en diclorometano (200 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil 1-piperazincarboxilato (14,1 g, 76,24 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (13,2 g, 102,33 mmol) y 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 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-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (13 g, 28,13 mmol, 55,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m*/*z*): 461,0 $[M+H]^+$.

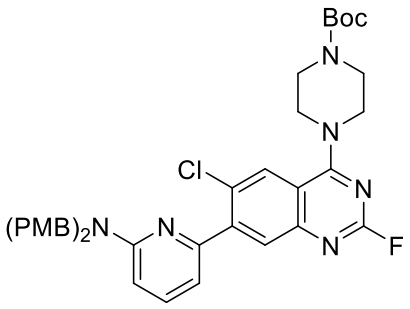
Etapa 4: *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0388] Una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (15,6 g, 33,75 mmol) y KF (40,0 g, 688,47 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) se agitó a 140 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego las capas orgánicas se combinaron, 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 éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para obtener *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (10 g, 22,44 mmol, 66,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m*/*z*): 445,0 $[M+H]^+$.

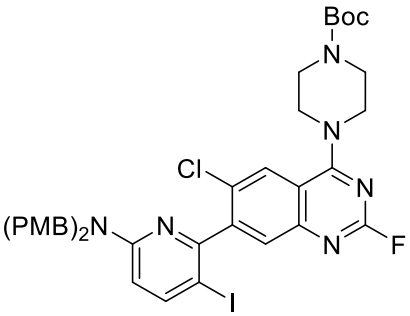
Etapa 5: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)-6-cloro-2-

fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0389] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (50,0 g, 104,66 mmol), ácido (6-(bis(4-metoxifenil)amino)piridin-2-il)borónico (90,0 g, 229,44 mmol), fosfato de potasio (45,0 g, 212,26 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (11,5 g, 15,73 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 l) y agua (300 ml) se agitó a 65 °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 de 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-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato.
(52 g, 69,77 mmol, 66,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m*/*z*): 713,3 $[M+H]^+$.

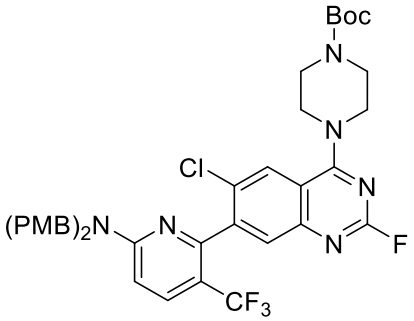
Etapa 6: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodopiridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0390] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (9,61 g, 12,9 mmol), *N*-yodosuccinimida (14,45 g, 64,49 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0,09 g, 0,52 mmol) en acetonitrilo (180 ml) se agitó a 25 °C durante 24 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 *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodopiridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (7,71 g, 8,85 mmol, 68,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m*/*z*): 839,2 $[M+H]^+$.

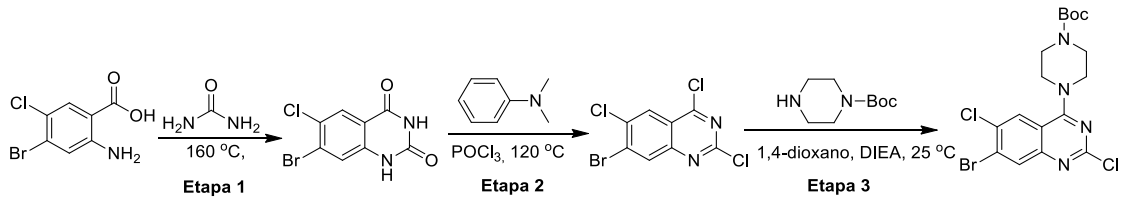
Etapa 7: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



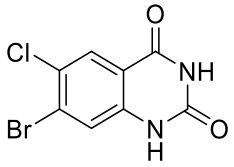
[0391] A una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodopiridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (15,35 g, 17,62 mmol) y yoduro de cobre (I) (40,17 g, 211,44 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (380 ml) se agregó metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (84,63 g, 440,51 mmol) y se agitó a 90 °C durante 6 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 (1/5) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (11,8 g, 14,51 mmol, 82,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 781,3 $[M+H]^+$.

Intermediario 4: ter-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

[0392] El compuesto ter-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

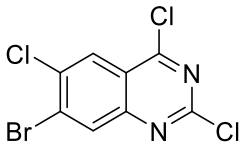


Etapa 1: 7-bromo-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona



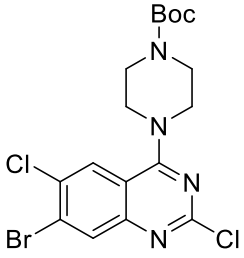
[0393] En un matraz de fondo redondo de 3000 ml, se colocaron ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (200 g, 0,8 mol) y urea (720 g, 12 mol). La solución resultante se agitó a 160 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 80 °C y se inactivó con agua, luego se sometió a reflujo durante 5-10 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente para formar el precipitado. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con H_2O y se secaron en horno para obtener 200 g (90 %) de 7-bromo-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona cruda como un sólido amarillo. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 7-bromo-2,4,6-tricloroquinazolina



[0394] Una solución de 7-bromo-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona (200 g, 0,72 mol) y N,N-dimetilanilina (264 g, 2,16 mol) en $POCl_3$ (750 ml) se agitó a 120 °C durante 8 horas y se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

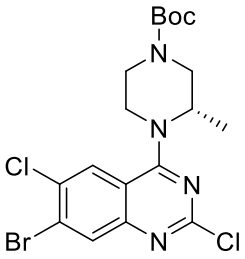
Etapa 3: ter-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 4**)



[0395] Una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinazolina (200 g, 0,64 mol), ter-butil piperazin-1-carboxilato (178 g, 0,92 mol) y DIEA (3 equiv.) en 1,4-dioxano (2000 ml) se agitó a 25 ºC durante 8 horas. La solución resultante se diluyó con 2000 ml de agua, luego se extrajo con 3 x 3000 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para obtener 126 g (43 %) de ter-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo.

[0396] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20-8,14 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 4H), 3,60-3,52 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 461,1 $[M+H]^+$.

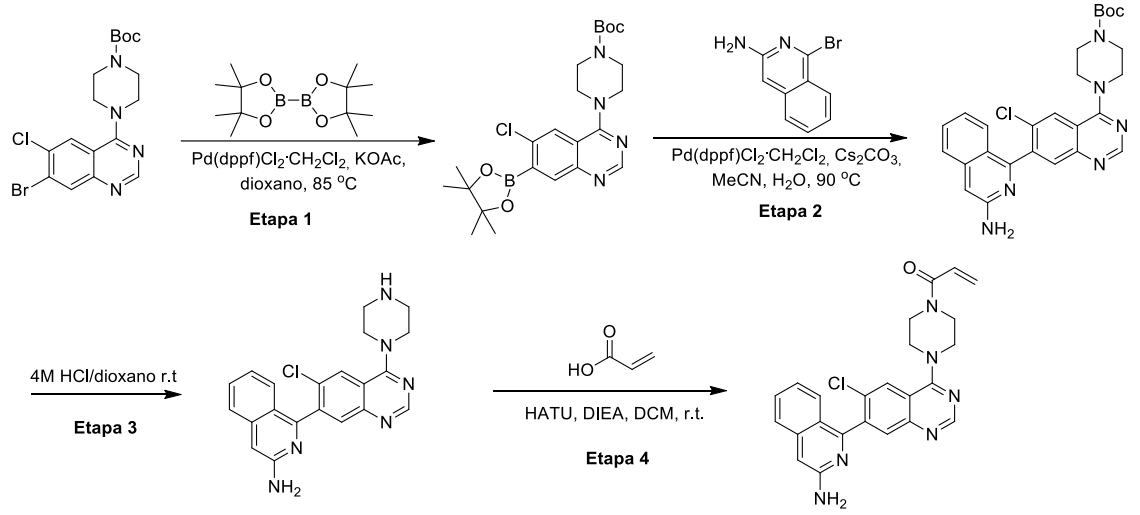
Intermediario 5: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



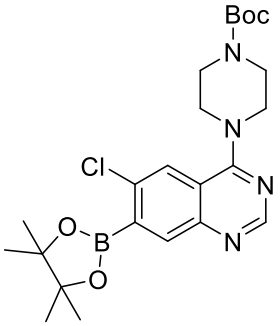
[0397] El compuesto *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Intermediario 5**) se preparó de acuerdo con el protocolo indicado para el **Intermediario 4**, excepto que, en la Etapa 3, se usó ter-butil (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato en lugar de ter-butil piperazin-1-carboxilato.

Ejemplo 1: 1-[4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

[0398] El compuesto 1-[4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:



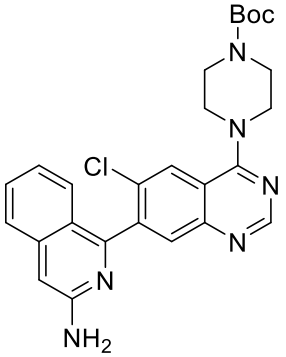
Etapa 1: *ter*-butil 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0399] A una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (550 mg, 1,29 mmol) y bis(pinacolato)diboro (733 mg, 2,83 mmol) en 1,4-

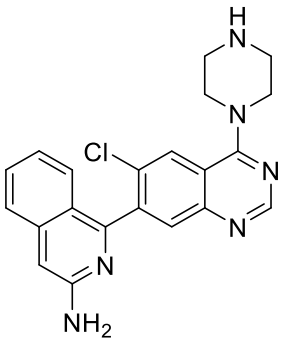
dioxano (25,0 ml), se agregaron acetato de potasio (189,3 mg, 0,121 ml, 1,929 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio(II) (95,0 mg, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, luego se calentó hasta 85 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite, se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener *ter*-butil 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (514 mg, 84 %). La LCMS muestra una masa de ácido borónico. LCMS (ESI, m/z): 393,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



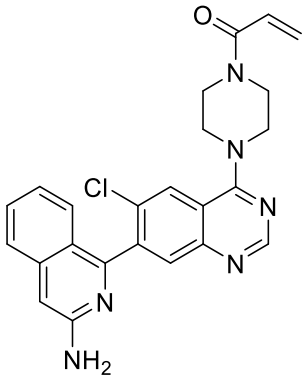
[0400] Una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (196 mg, 0,85 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (270 mg, 0,57 mmol), carbonato de cesio (371 mg, 1,14 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) aducto de diclorometano (47 mg, 0,057 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (3 ml, 157,8 mmol) se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se filtró a través de Celite, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener 235 mg de *ter*-butil 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 491,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina



[0401] A una solución de *ter*-butil 4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (235 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se agregó ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (1,2 ml, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. La reacción se concentró para obtener 136 mg de 1-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 391,1 $[M+H]^+$.

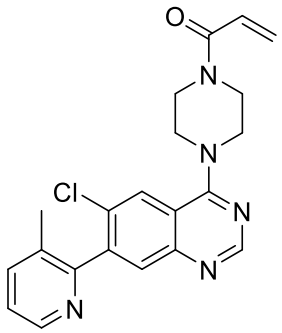
Etapa 4: 1-[4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0402] A una solución de 1-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (136 mg, 0,35 mmol) y ácido acrílico (0,026 ml, 0,383 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml), se agregaron N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,74 mmol) y HATU (203 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min. 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), luego se sometió a HPLC de fase inversa para obtener 8 mg 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco.

[0403] **Ejemplo 1:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,3, 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dq, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 8,5, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,01-3,73 (m, 8H). LCMS (ESI, m/z): 445,1 $[M+H]^+$.

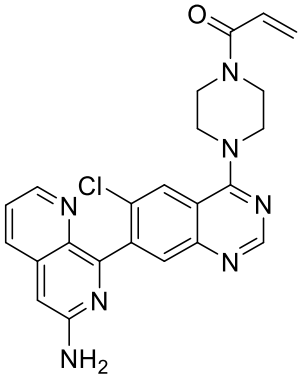
Ejemplo 2: 1-[4-[6-cloro-7-(3-metil-2-piridil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0404] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 1, excepto que, en la Etapa 2 del Ejemplo 2, se usó 2-bromo-3-metilpiridina disponible en el comercio en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como el reactivo alternativo

[0405] **Ejemplo 2:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (ddd, *J* = 4,8, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 7,8, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 2,14 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 394,1 $[M+H]^+$.

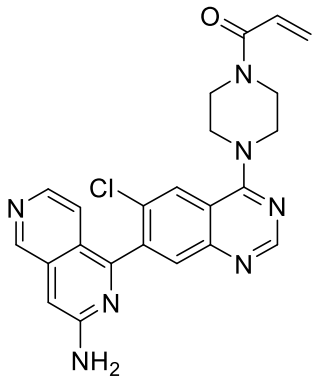
Ejemplo 3: 1-[4-[7-(6-amino-1,7-naftiridin-8-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0406] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 1, excepto que, en la Etapa 2 del Ejemplo 3, se usó 8-bromo-1,7-naftiridin-6-amina disponible en el comercio en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como el reactivo alternativo

[0407] **Ejemplo 3:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 43,6 Hz, 8H). LCMS (ESI, m/z): 446,1 $[M+H]^+$.

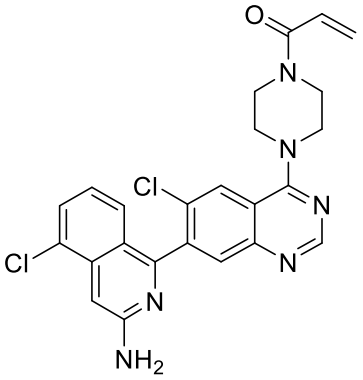
Ejemplo 4: 1-[4-[7-(3-amino-2,6-naftiridin-1-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0408] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 1, excepto que en la Etapa 2 del Ejemplo 4, se usó 1-bromo-2,6-naftiridin-3-amina disponible en el comercio en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como el reactivo alternativo

[0409] **Ejemplo 4:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,09 (dt, *J* = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,74 (m, 8H). LCMS (ESI, m/z): 446,1 $[M+H]^+$.

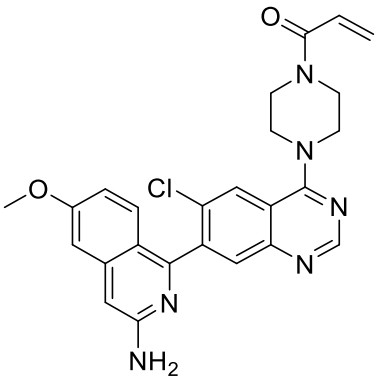
Ejemplo 5: 1-[4-[7-(3-amino-5-cloro-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



[0410] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 1, excepto que en la Etapa 2 del Ejemplo 5, se usó 1-bromo-5-cloro-isoquinolin-3-amina disponible en el comercio en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como el reactivo alternativo

[0411] **Ejemplo 5:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,75 (m, 8H). LCMS (ESI, m/z): 479,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6: 1-[4-[7-(3-amino-6-metoxi-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

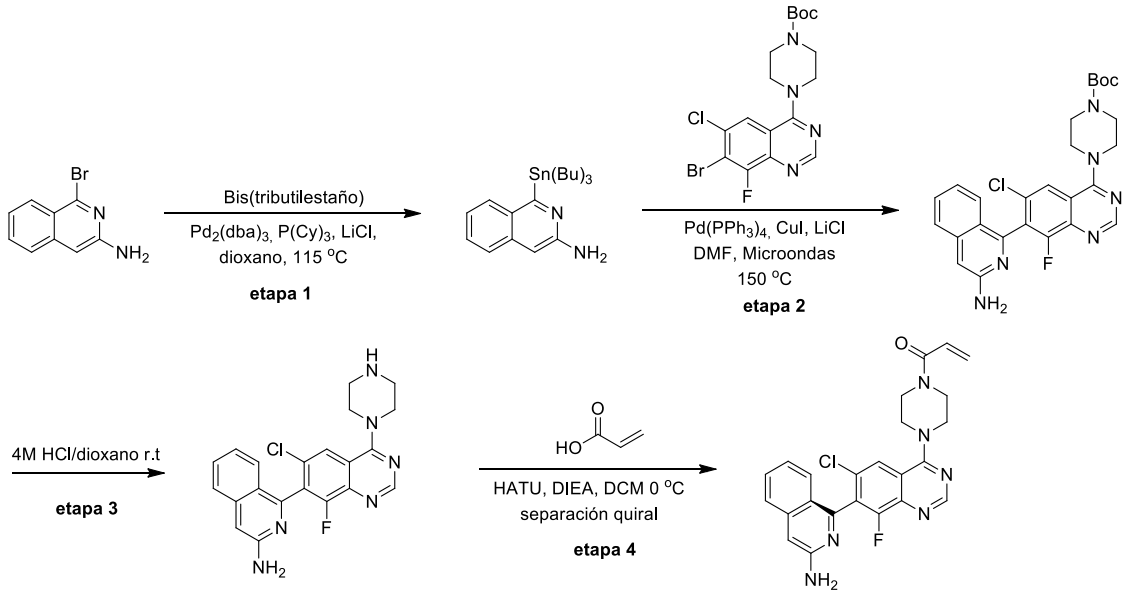


[0412] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 1, excepto que en la Etapa 2 del Ejemplo 6, se usó 1-bromo-6-metoxiisoquinolin-3-amina disponible en el comercio en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como el reactivo alternativo

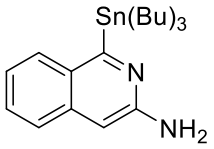
[0413] **Ejemplo 6:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,74-6,63 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,78-3,99 (m, 11H). LCMS (ESI, m/z): 475,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

[0414] El compuesto (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis

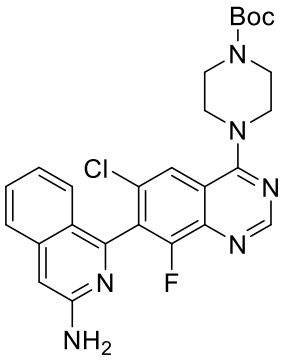


Etapa 1: 1-(tributilestanil)isoquinolin-3-amina



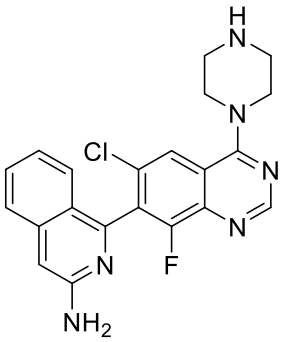
[0415] Una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (500 mg, 2,17 mmol), bis(tributilestaño) (1,21 ml, 2,39 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (205 mg, 0,217 mmol), triciclohexilfosfina (122 mg, 0,435 mmol) y cloruro de litio (460 mg, 10,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó. La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. LCMS (ESI, m/z): 434,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



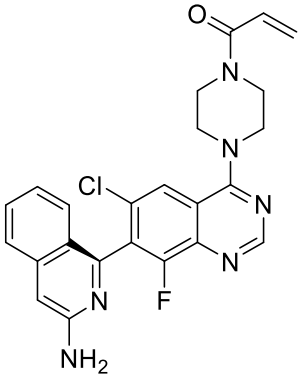
[0416] Una solución de 1-tributilestanilisoquinolin-3-amina (300 mg, 0,693 mmol), *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (617 mg, 1,39 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (80,0 mg, 0,069 mmol), yoduro cuproso (39,6 mg, 0,21 mmol) y cloruro de litio (124 mg, 2,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (14 ml) se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 15 min en microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El producto crudo se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener *ter*-butil 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (94 mg, 27 %). LCMS (ESI, m/z): 444,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina



[0417] A una solución de *ter*-butil 4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (410 mg, 0,806 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se agregó ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (2,0 ml, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. La reacción se concentró para obtener 329 mg de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 409,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

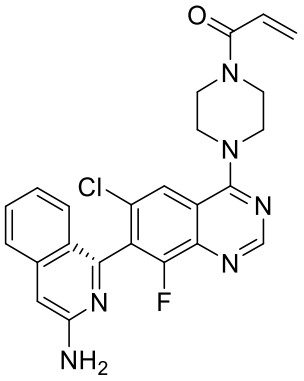


[0418] A una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (329 mg, 0,805 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,02 mmol) en diclorometano (8,0 ml), se agregaron ácido acrílico (0,061 ml, 0,885 mmol) y HATU (468,3 mg, 1,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. 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 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona, luego se sometió a purificación SFC quiral para obtener 30,6 mg de (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco (8,2 % de

rendimiento).

[0419] **Ejemplo 7:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,5, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,24- 6,08 (m, 3H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,90-3,74 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 463,1 $[M+H]^+$.

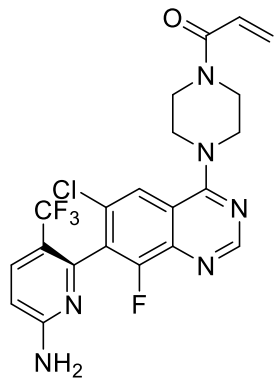
Ejemplo 8: (R)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



[0420] La separación quiral de 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona proporcionó el Ejemplo 8

[0421] **Ejemplo 8:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 8,5, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 3H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 4H), 3,82 (d, *J* = 29,0 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 463,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

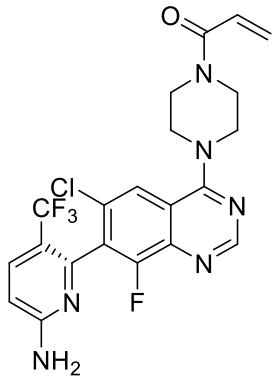


[0422] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 7, excepto que en la Etapa 1 del Ejemplo 9, se usó 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina disponible en el comercio

en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como el reactivo alternativo

[0423] **Ejemplo 9:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 481,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

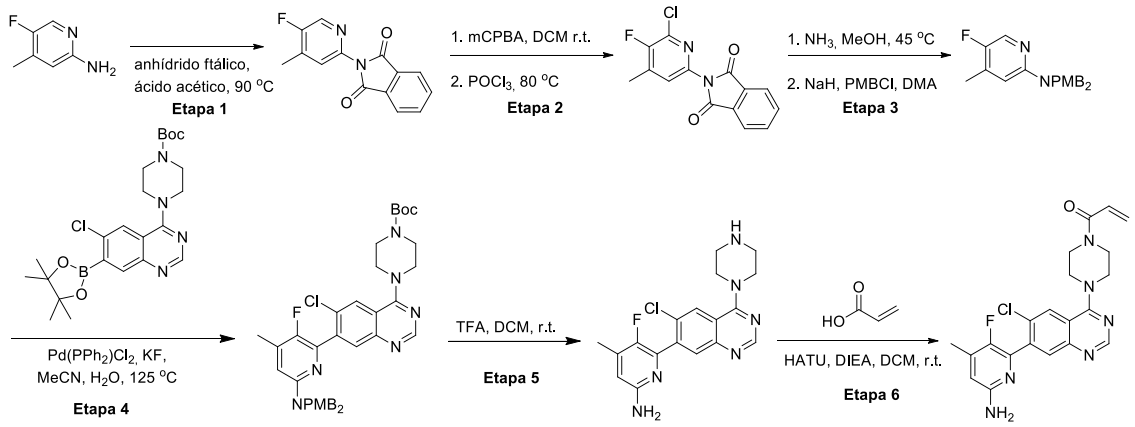


[0424] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 7, excepto que, en la Etapa 1 del Ejemplo 10, se usó 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina disponible en el comercio en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como el reactivo alternativo.

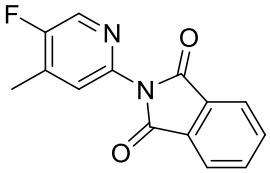
[0425] **Ejemplo 10:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 6,5, 4,0 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 481,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11: 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

[0426] El compuesto 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolina-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

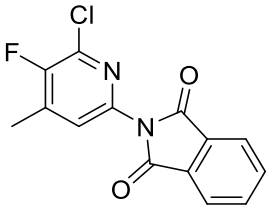


Etapa 1: 2-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona



[0427] Una solución de 2-amino-5-fluoro-4-picolina (500 mg, 3,77 mmol) y anhídrido ftálico (836 mg, 5,65 mmol) en ácido acético (9,5 ml) se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio 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 2-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (834 mg, 86,5 %). LCMS (ESI, m/z): 257,1 $[M+H]^+$.

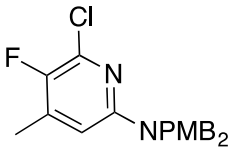
Etapa 2: 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona



[0428] A una solución de 2-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (964 mg, 3,76 mmol) en diclorometano (37 ml), se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,30 g, 7,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo para obtener 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-fluoro-4-metilpiridin 1-óxido (945 mg, 92,3 %).

[0429] Una solución de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-fluoro-4-metilpiridin 1-óxido (550 mg, 2,02 mmol) en oxicloruro de fósforo (5,0 ml, 50,51 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua helada y $NaHCO_3$ 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 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (234 mg, 39,8 %). LCMS (ESI, m/z): 290,9 $[M+H]^+$.

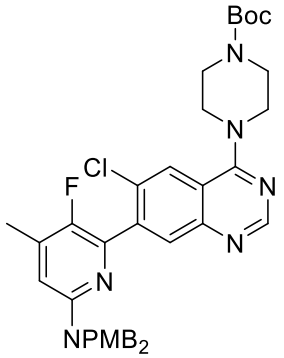
Etapa 3: 6-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina



[0430] Una solución de 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (633 mg, 2,18 mmol) en amoníaco (7 mol/l) en metanol 3,1 ml) se agitó a 45 °C durante 5 h. El sólido se filtró para obtener 136 mg de 6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 161,1 $[M+H]^+$.

[0431] A una solución de 6-cloro-5-fluoro-4-metil-piridin-2-amina (250 mg, 1,56 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6,0 ml) a 0 °C, se agregó hidruro de sodio (60 % en masa) en aceite (75,0 mg, 1,87 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó por goteo cloruro de 4-metoxibencilo (0,24 ml, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. 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 6-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (521 mg, 83,4 %). LCMS (ESI, m/z): 401,9 $[M+H]^+$.

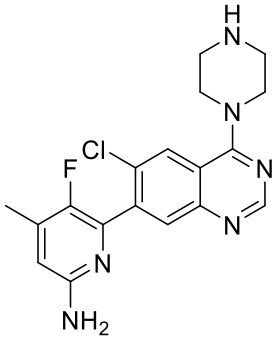
Etapa 4: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0432] Una suspensión de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (250 mg, 0,527 mmol), 6-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (190,0 mg, 0,474 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (37,3 mg, 0,053 mmol) y fluoruro de potasio (92 mg, 1,58 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) y agua (1,0 ml) se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 125 °C durante 30 min. La reacción se filtró a través de Celite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se

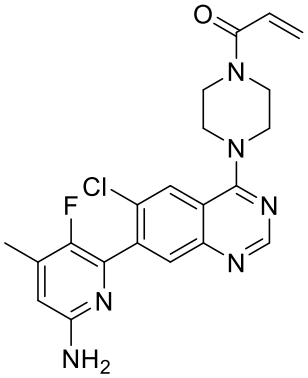
eluyó con MeOH/DCM) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (145 mg, 38,6 %). LCMS (ESI, m/z): 657,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina



[0433] A una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 0,280 mmol) en diclorometano (3,0 ml), se agregó ácido trifluoroacético (0,106 ml, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. La reacción se concentró y se diluyó en EtOAc. La solución se lavó con NaHCO3 sat. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotativo para obtener 105 mg de 6-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 373,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



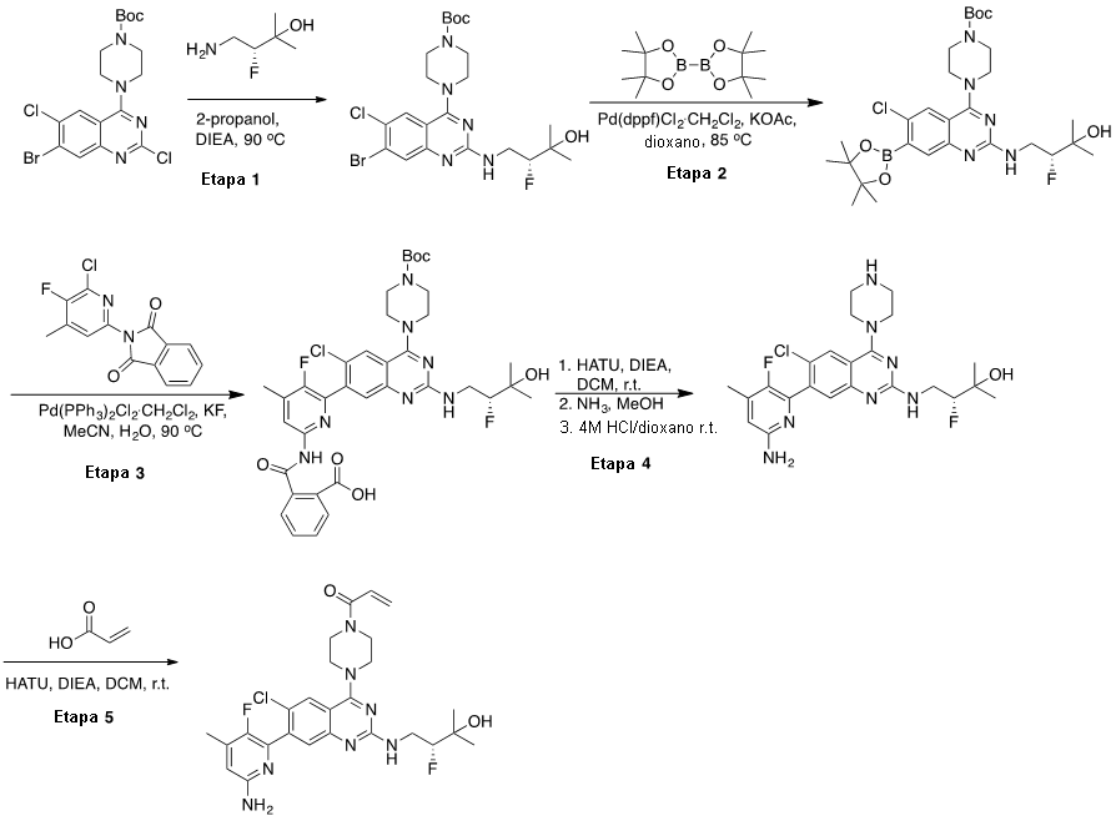
[0434] A una solución de 6-(6-cloro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metil-piridin-2-amina (210 mg, 0,563 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,82 mmol) en diclorometano (5.5 ml), se agregaron ácido acrílico 0,042 ml, 0,620 mmol) y HATU (328 mg, 0,845 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. 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), luego se sometió a HPLC de fase inversa para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (54,1 mg, 20,7 %).

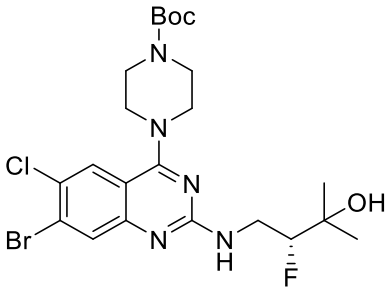
[0435] **Ejemplo 11:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,91-3,73 (m, 8H), 2,21 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 427,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

[0436] El compuesto (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

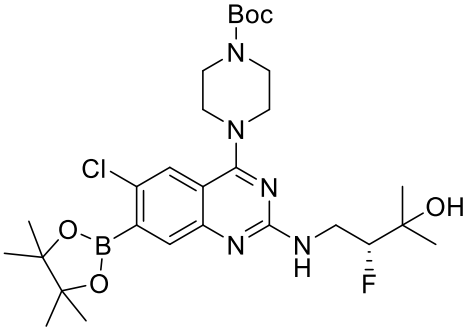


Etapa 1: *ter*-butil (R)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



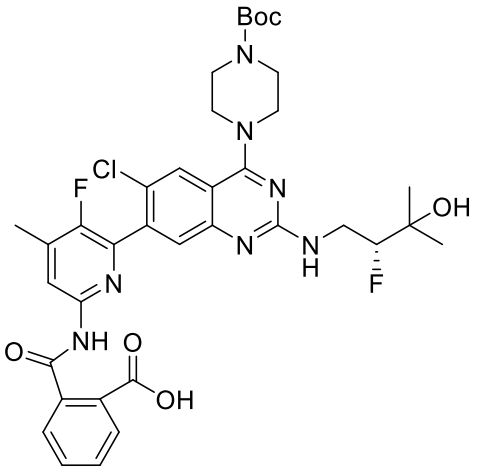
[0437] A una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 4**) (500 mg, 1,08 mmol) y clorhidrato de (3R)-4-amino-3-fluoro-2-metil-butan-2-ol (375 mg, 2,38 mmol) en 2-propanol (10,0 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (1,90 ml, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 h. La reacción se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener *ter*-butil (R)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (558 mg, 94,3 %). LCMS (ESI, m/z): 548,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil (R)-4-(6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



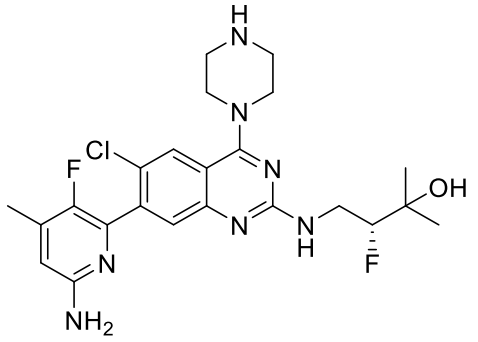
[0438] A una solución de *ter*-butil (R)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,183 mmol) y bis(pinacolato)diboro (142 mg, 0,549 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml), se agregaron acetato de potasio (54 mg, 0,548 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (9,0 mg, 0,0091 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, luego se agitó a 125 °C durante 1 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para obtener 108 mg de *ter*-butil (R)-4-(6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato crudo. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 595,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Ácido (R)-2-((6-(4-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)benzoico



[0439] Una solución de *ter*-butil (R)-4-(6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (108 mg, 0,182 mmol), 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metil-2-piridil)isoindolin-1,3-diona (74,0 mg, 0,255 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (13,0 mg, 0,0182 mmol) y fluoruro de potasio (42,0 mg, 0,727 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 125 °C durante 30 min. La reacción se filtró a través de Celite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener ácido (R)-2-((6-(4-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)benzoico (38 mg, 28,2 %). LCMS (ESI, m/z): 741,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (R)-4-((7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol



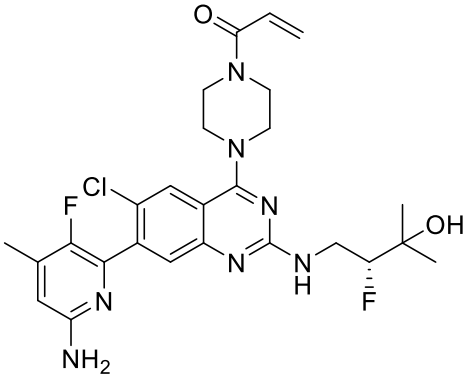
[0440] A una solución de ácido (R)-2-((6-(4-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)benzoico (270 mg, 0,365 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,80 mmol) en diclorometano (3,5 ml), se agregó HATU (212,0 mg, 0,547 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. 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 *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[6-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-3-fluoro-4-metil-2-piridil]-2-[[(2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-butil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (151 mg, 57,3 %). LCMS (ESI, m/z): 723,1 $[M+H]^+$.

[0441] Una solución de ter-butil 4-[6-cloro-7-[6-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-3-fluoro-4-metil-2-piridil]-2-[[(2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-butil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (190 mg, 0,263 mmol) en amoníaco (7 mol/l) en metanol (1,90 ml, 13,2 mmol) se agitó a 45 °C durante 2 h. La reacción se concentró, y el producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0442] A una solución de *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-fluoro-4-metil-2-piridil)-6-cloro-2-[[(2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-butil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (156 mg, 0,263 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml), se agregó ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (0,65 ml, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. La reacción se concentró para obtener 129 mg de (R)-4-((7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI, m/z): 493,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

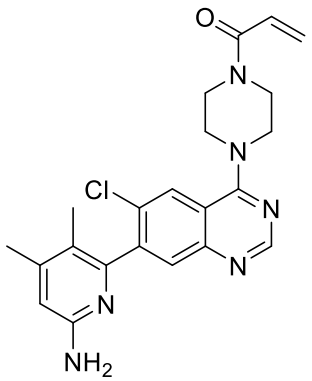


[0443] A una solución de (R)-4-((7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (129 mg, 0,262 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,31 mmol) en diclorometano 2,5 ml), se agregaron ácido acrílico (0,020 ml, 0,290 mmol) y HATU (153 mg, 0,393 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. 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), luego se sometió a HPLC de fase inversa para obtener (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (25 mg, 17,3 %).

[0444] **Ejemplo 12:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 58,3 Hz, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,73 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,90-3,59 (m, 10H), 2,19 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 3H), 1,20-1,09 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 526,2 $[M+H]^+$.

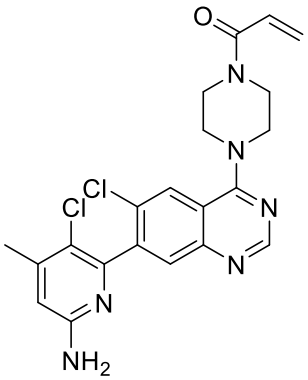
Ejemplo 13: 1-(4-(7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



[0445] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 11, excepto que, en la Etapa 1 del Ejemplo 12, se usó 4,5-dimetilpiridin-2-amina disponible en el comercio en lugar de 2-amino-5-fluoro-4-picolina como el reactivo alternativo.

[0446] **Ejemplo 13:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,79-5,69 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 8H), 2,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 423,1 $[M+H]^+$.

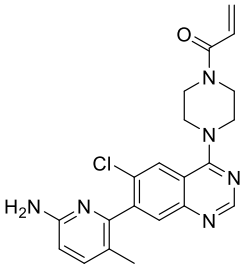
Ejemplo 14: 1-(4-(7-(6-amino-3-cloro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



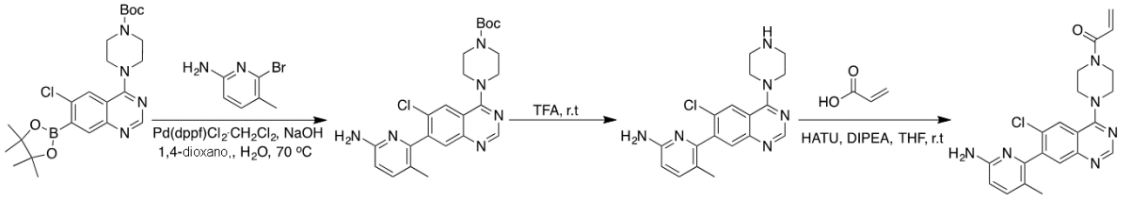
[0447] El procedimiento fue el mismo que el del Ejemplo 11, excepto que, en la Etapa 1 del Ejemplo 13, se usó 2-amino-5-cloro-4-picolina disponible en el comercio en lugar de 2-amino-5-fluoro-4-picolina como el reactivo alternativo.

[0448] **Ejemplo 14:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,23-6,14 (m, 3H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 39,2, 5,3 Hz, 8H), 2,28 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 443,1 $[M+H]^+$.

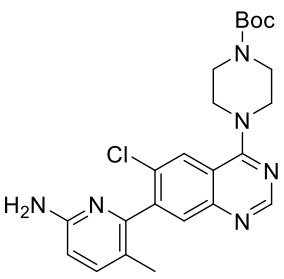
Ejemplo 15: 1-(4-(7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

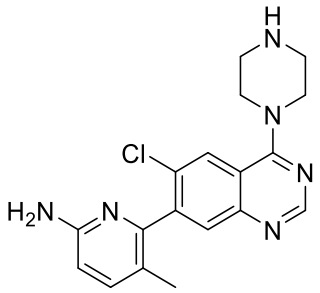


Etapa 1: *ter*-butil 4-(7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



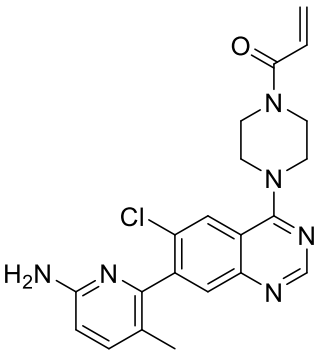
[0449] En nitrógeno, se agitó una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (2,5 g, 5,2 mmol), 6-bromo-5-metilpiridin-2-amina (1 g, 5,3 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (432 mg, 0,52 mmol), hidróxido de sodio (430 mg, 10,75 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (2 ml) durante 2 h a 100 °C. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1,6 g (67 %) de *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato(1,6 g, 3,5 mmol, 67 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 455,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-metilpiridin-2-amina



[0450] Una solución de *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,5 g, 3,29 mmol) y ácido trifluoroacético (1,12 g, 9,82 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 3 h a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 1,8 g (crudo) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-amina como aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI, m/z): 355,1 $[M+H]^+$.

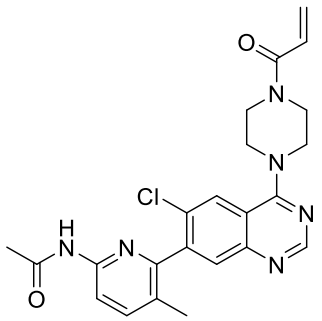
Etapa 3: 1-[4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



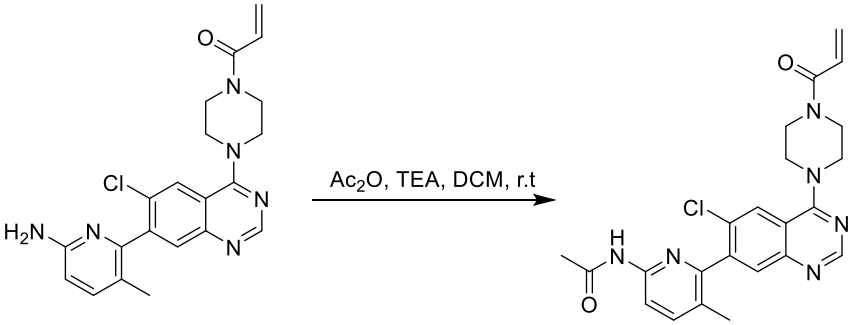
[0451] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-amina (600 mg, 1,69 mmol), ácido prop-2-enoico (140 mg, 1,94 mmol), HATU (1,3 g, 3,41 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (877 mg, 6,78 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (5 ml), se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera (3×10 ml). 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: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5um; Fase móvil A: MTBE (10 mM de NH_3- metanol)--HPLC, Fase móvil B: metanol --HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 15 B a 15 B en 27 min; 220/254 nm; RT1:17,672; RT2:23,294 para obtener 1-[4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (20,2 mg, 0,048 mmol 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 409,1 $[M+H]^+$.

[0452] **Ejemplo 15:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* =16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* =10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 2,00 (s, 3H).

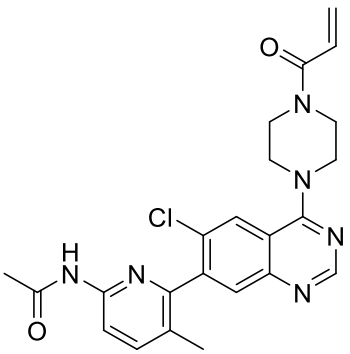
Ejemplo 16: N-(6-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-il)acetamida



Vía de síntesis



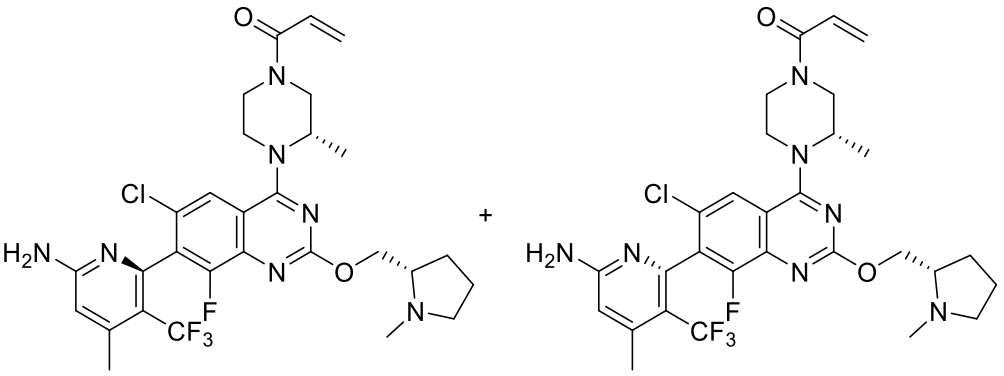
Etapa 1: N-(6-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-il)acetamida



[0453] Una solución de 1-[4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (300 mg, 0,73 mmol), acetato de acetilo (112 mg, 1,09 mmol), trietilamina (221 mg, 2,18 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 9 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (5 ml), se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera (3×10 ml). 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: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5um; Fase móvil A: MTBE (10 mM de NH_3- metanol)--HPLC, Fase móvil B: metanol --HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 15 B a 15 B en 27 min; 220/254 nm; RT1:17,672; RT2:23,294 para obtener N-(6-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-il)acetamida (10,2 mg, 0,023 mmol, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 451,2 $[M+H]^+$.

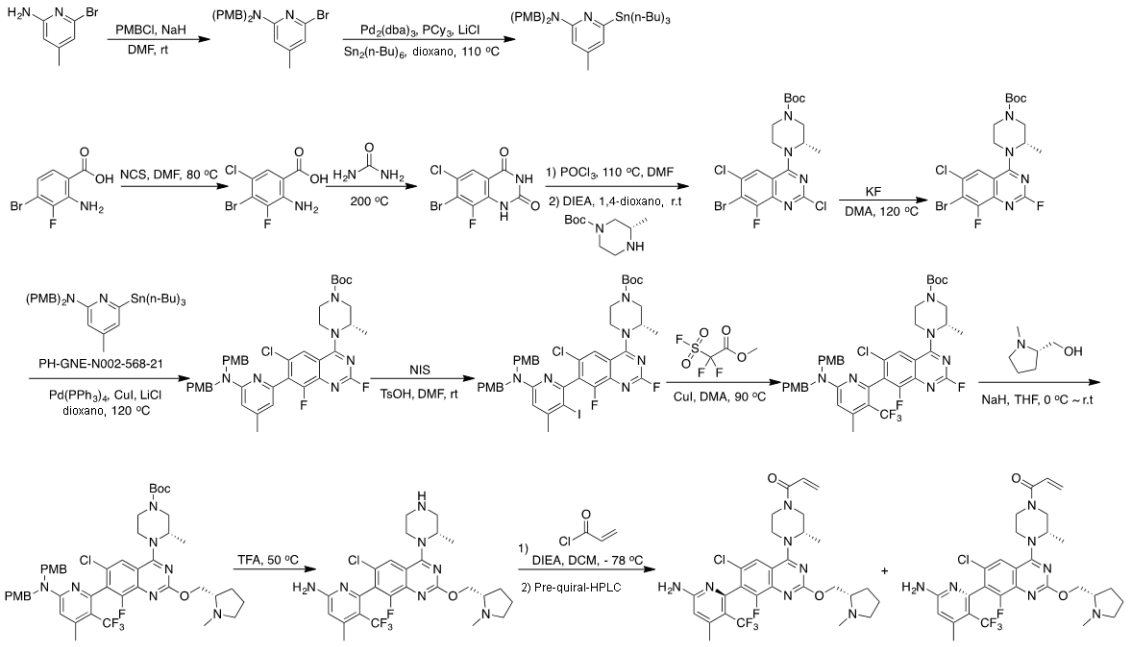
[0454] **Ejemplo 16:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 14,4, 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplos 17a&17b: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 17a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 17b**)

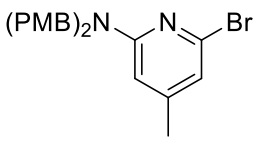


17a 17b

Vía de síntesis



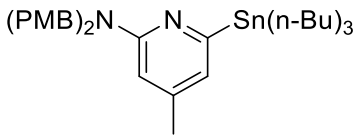
Etapa 1: 6-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina



[0455] A una solución de 6-bromo-4-metilpiridin-2-amina (30,0 g, 160 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (500 ml), se agregó lentamente hidruro de sodio (19,0 g, 792 mmol) a 0 ºC y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (56,0 g, 359 mmol) al sistema de reacción y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturada (500 ml) y se diluyó con acetato de etilo (2,5 l). La mezcla se lavó con salmuera (5×500 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se evaporaron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se

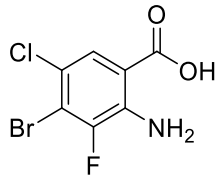
eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (15 %) para obtener 6-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (60 g, 140 mmol, 87,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 427,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina



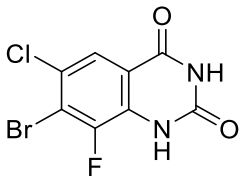
[0456] En nitrógeno, una solución de 6-bromo-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-piridin-2-amina (35,0 g, 82 mmol), hexabutildiestaño (143,0 g, 247 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (7,53 g, 8,2 mmol), triciclohexil fosfina (4,6 g, 16,4 mmol) y cloruro de litio (17,3 g, 412 mmol) en 1,4-dioxano (220 ml) se agitó a 110 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, el sistema 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 (10/1) para obtener *N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (45 g, 71 mmol, 86,2 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS: (ESI, m/z): 639,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluoro-benzoico



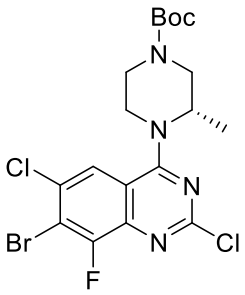
[0457] Una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-benzoico (100,0 g, 427 mmol) y *N*-clorosuccinimida (66,0 g, 494 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 l) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, el sistema se vertió en agua (2,0 l), una gran cantidad de sólidos se precipitó. Luego, los sólidos se recolectaron tras la filtración. Los sólidos se lavaron con agua caliente (1 l). Luego los sólidos se secaron bajo lámpara infrarroja para obtener ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluoro-benzoico (100 g, 373 mmol, 87,2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 265,9 $[M-H]^+$.

Etapa 4: 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



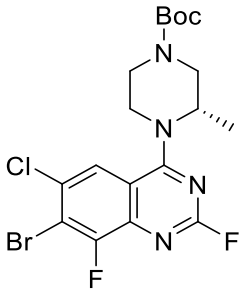
[0458] Una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluoro-benzoico (120,0 g, 447 mmol) en urea (806,0 g, 13,4 mol) se agitó a 200 °C durante 1,5 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se enfrió hasta 80 °C, y se agregó agua (1,5 l) al sistema con agitación durante 20 min. Luego de la filtración, los sólidos se recolectaron y se lavaron con agua caliente (1 l). Luego los sólidos se secaron bajo lámpara infrarroja para obtener 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (120 g, 409 mmol, 91,5 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 290,9 $[M-H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



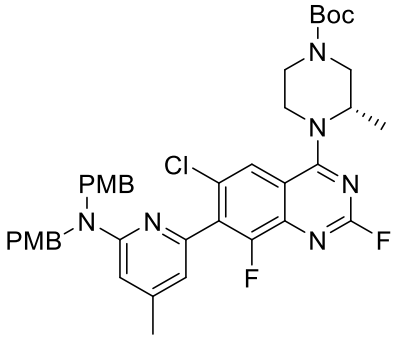
[0459] Una solución de 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-2,4-diol (65,0 g, 222 mmol) y DMF (500,0 mg, 6,85 mmol) en $POCl_3$ (1,0 l) se agitó a 110 °C durante 60 horas. Luego de que el material de inicio estuvo completamente, la mezcla resultante se concentró al vacío. Luego, se agregaron 1,4-dioxano (1,0 l), *N*,*N*-diisopropiletilamina (286,0 g, 2217 mmol) y *ter*-butil (3*S*)-3-metil-1-piperazincarboxilato (90,0 g, 449 mmol) al sistema de reacción 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 gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (20 %) para obtener *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (65 g, 132 mmol, 59,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 493,0 $[M+H]^+$.

Etapa 6: *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0460] Una mezcla de *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (30,0 g, 61 mmol) y fluoruro de potasio (71,0 g, 1224 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (300 ml) se agitó a 120 °C durante 18 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego, se agregó acetato de etilo (1,5 l) al sistema, y la mezcla se lavó con agua (3×500 ml). 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 %) para obtener *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (23 g, 48 mmol, 79,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 477,0 $[M+H]^+$.

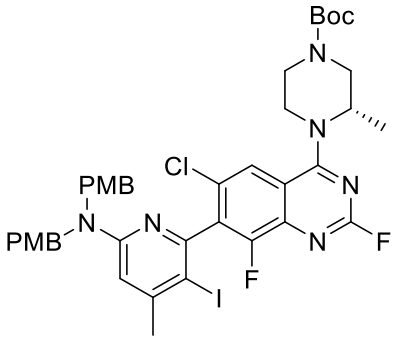
Etapa 7: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0461] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (23,0 g, 48 mmol), *N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (62,0 g, 97 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11,2 g, 9,7 mmol), yoduro cuproso (2,8 g, 15 mmol) y cloruro de litio (5,0 g, 119 mmol) en 1,4-dioxano (320 ml) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

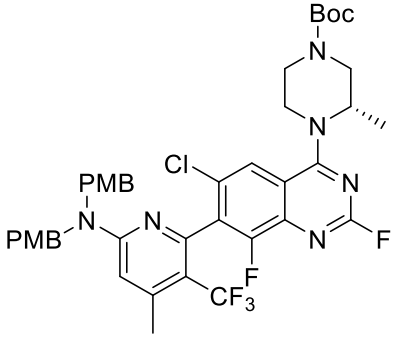
mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (30 %) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (18,5 g, 25 mmol, 51,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 745,3 $[M+H]^+$.

Etapa 8: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



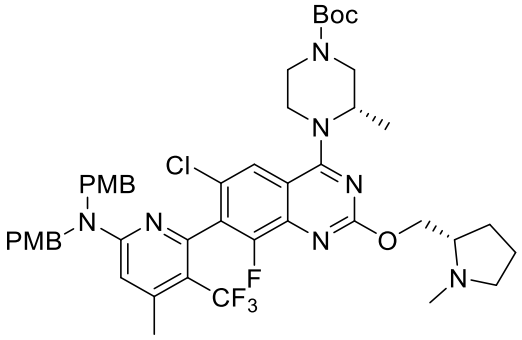
[0462] Una solución de *ter*-butil (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (18,5 g, 25 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (171,0 mg, 0,99 mmol) y *N*-yodosuccinimida (28,0 g, 125 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (350 ml) se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo (1,5 l) y se lavó con solución de tiosulfato de sodio saturada (4×350 ml). 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 (25 %) para obtener *ter*-butil (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (16 g,18,4 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 871,2 $[M+H]^+$.

Etapa 9: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0463] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (16,0 g, 18,4 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (88,3 g, 460 mmol) y yoduro cuproso (42,0 g, 221 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (400 ml) se agitó a 90 °C durante 18 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo (2,0 l) y se lavó con salmuera (4×350 ml). 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 (30 %) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (12,2 g, 15 mmol, 81,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 813,3 $[M+H]^+$.

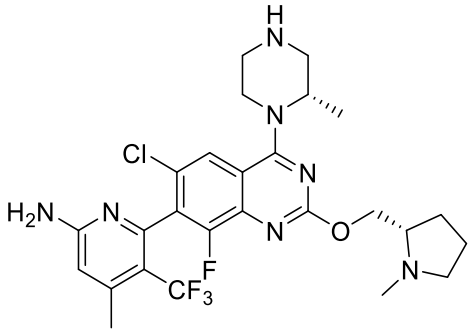
Etapa 10: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0464] A una solución de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (4,32 g, 37,5 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml), se agregó lentamente hidruro de sodio (2,1 g, 87,5 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 25 °C. Luego, se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (12,2 g, 15 mmol) al sistema de reacción y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el sistema de reacción se inactivó con metanol (50 ml). Luego, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (6/94) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (8,6 g, 9,5 mmol, 63,1 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 908,4 $[M+H]^+$.

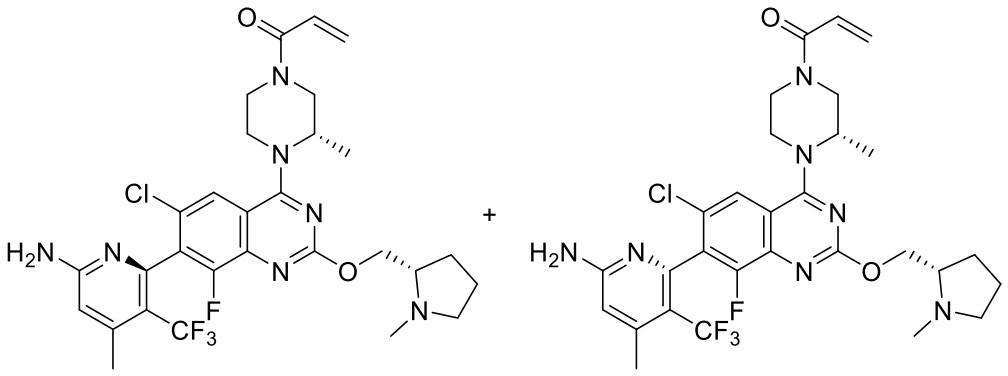
Etapa 11: 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-

il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0465] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (8,6 g, 9,5 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con diclorometano (50 ml), y el PH se ajustó a pH = 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B:ACN, B % (5 %~ 40 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,5g, 6,17 mmol, 65,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 568,2 $[M+H]^+$.

Etapa 12: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 17a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 17b**)



17a + 17b

[0466] A una solución de 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-

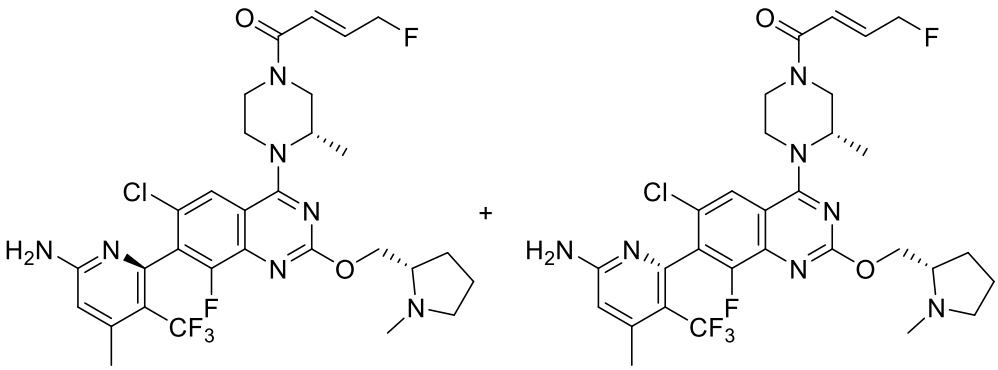
metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,5 g, 4,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,9 g, 22,5 mmol) en diclorometano (120 ml), se agregó cloruro de acriloílo (359,0 mg, 3,97 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 25 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. 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 una cromatografía de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B:ACN, B % (5 %~ 60 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (1,3 g, 2,09 mmol, 47,5 % de rendimiento) como un sólido marrón. La mezcla de diastereómero se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna, CHIRALPAK IC-3 0,46*5Cm 3um; fase móvil, (Hex: diclorometano =3:1) (0,1 % de DEA):EtOH=50:50; detector, 254nm; velocidad, 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C para obtener 657,7 mg de 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 17a**) como un sólido blanco y 352,1 mg de 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 17b**) como un sólido blanco.

[0467] **Ejemplo 17a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 622,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,64 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,78-4,40 (m, 3H), 4,35-4,18 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,72-3,45 (m, 2H), 3,31-2,98 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,36-1,34 (m, 3H).

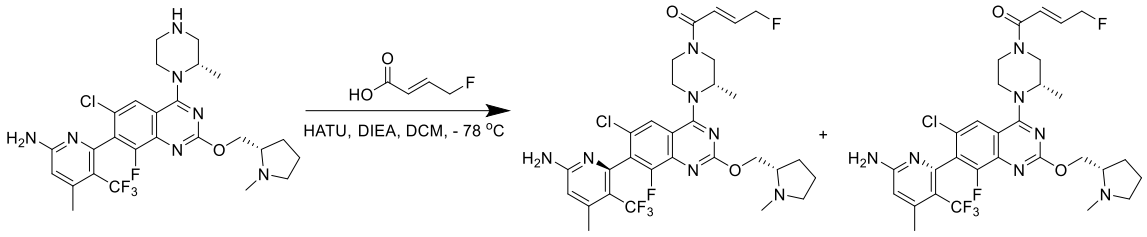
[0468] **Ejemplo 17b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 622,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,63 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 3H).

Ejemplos 18a&18b: (*E*)-1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona y (*E*)-1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-

4-fluorobut-2-en-1-ona



Vía de síntesis



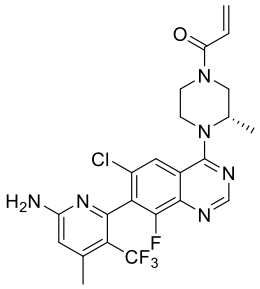
[0469] A una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 0,88 mmol), HATU (401 mg, 1,06 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (228 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (25 ml), se agregó ácido (*E*)-4-fluorobut-2-enoico (100 mg, 3,97 mmol) a 25 °C, y la solución de mezcla se agitó durante 0,5 h. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. 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 una cromatografía de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B:ACN, B % (5 %~ 60 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener una mezcla de (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona y (E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona (130 mg, 0,20 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. La mezcla de diastereómeros se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL Cellulose-SB, tamaño de la columna: 0,46*10cm; 3um, Fase móvil Hex:EtOH=50:50, flujo:1,0ml/min, temperatura: 25 °C para obtener 32 mg de (*E*)-1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-

4-fluorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco y 29,9 mg de (*E*)-1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco.

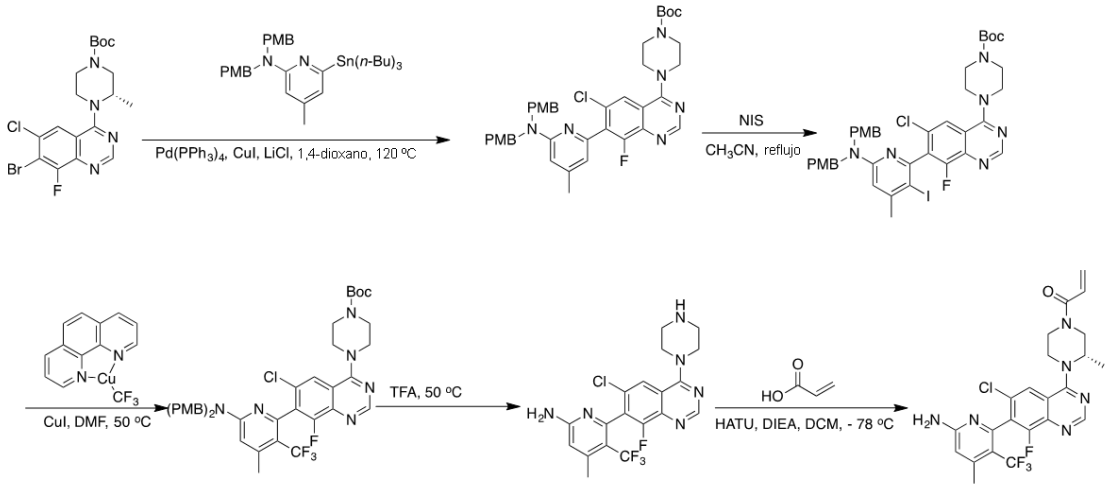
[0470] **Ejemplo 18a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 654,1 $[M+H]^+$, ^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,41-4,13 (m, 2H), 4,19-3,94 (m, 3H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,43-3,07 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, *J*=16,4, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,27 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

[0471] **Ejemplo 18b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 654,1 $[M+H]^+$, ^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,39-4,13 (m, 2H), 4,10-3,93 (m, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,51-3,09 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, *J*=16,4, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,30 (t, *J*=8,0 Hz, 3H).

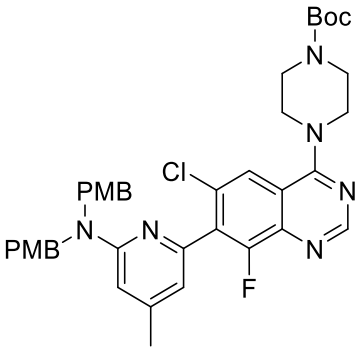
Ejemplo 19: 1-((3*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

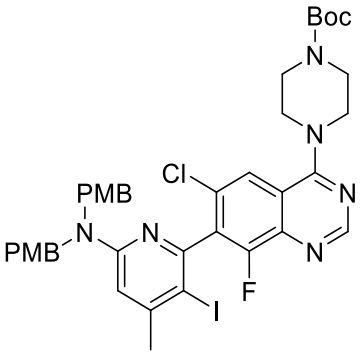


Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0472] En nitrógeno, una solución de *N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (4,0 g, 6,27 mmol) y *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (2,31 g, 5,02 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,72 g, 0,63 mmol), cloruro de litio (0,66 g, 15,69 mmol) y yoduro cuproso (0,12 g, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 120 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml). Luego las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro. Las capas orgánicas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,1 g, 1,54 mmol, 24,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 713,3 $[M+H]^+$.

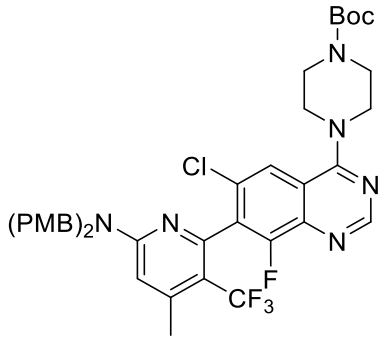
Etapa 2: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0473] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (2 g, 3 mmol) y *N*-yodosuccinimida (1 g, 3,00 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo

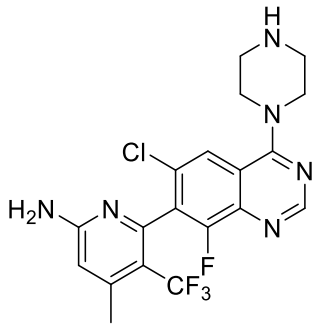
con acetato de etilo (4×50 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,3 g,1,55 mmol, 656,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 839,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



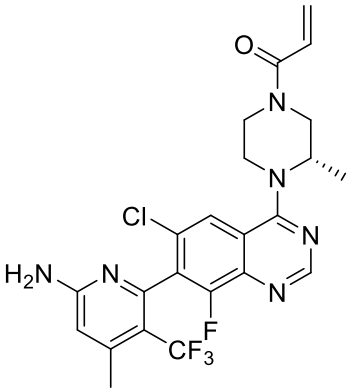
[0474] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,1 g, 0,12 mmol), (1,10-fenantrolina)(trifluorometil)cobre(I) (0,73 g, 2,34 mmol) y yoduro cuproso (0,45 g, 2,34 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4×350 ml), 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 acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (60 mg, 0,075 mmol, 64,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 781,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0475] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (0,1 g, 0,13 mmol) en ácido trifluoroacético (5,0 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml), 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 metanol/diclorometano (1/9) para obtener 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (40 mg, 0,08 mmol, 69,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 441,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 1-((3*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

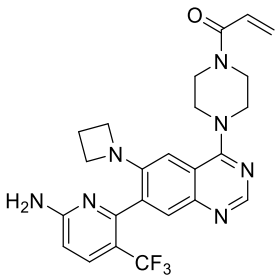


[0476] Una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,04 g, 0,09 mmol) y HATU (0,07 g, 0,18 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,03 g, 0,26 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó ácido acrílico (0,01g, 0,13 mmol) y se agitó a -78 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml), y las capas orgánicas se combinaron. 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

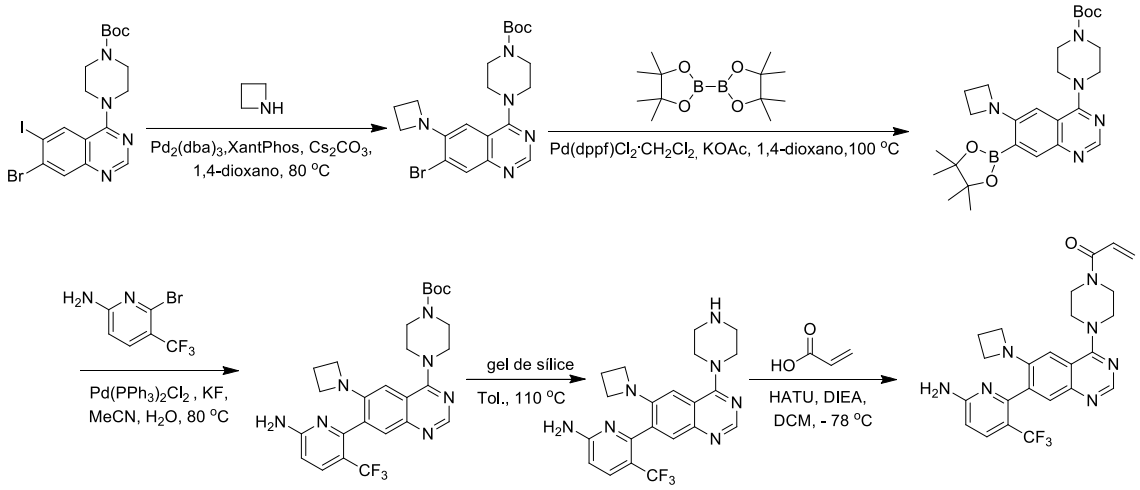
condiciones Columna: CHIRALPAK IE, 2*25cm,5um; Fase móvil A: MTBE(10 mM de NH_3- metanol)--HPLC, Fase móvil B: metanol --HPLC; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 B a 15 B en 27 min; 220/254 nm; RT1:17,672; RT2:23,294 para obtener 1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (10 mg,0,019 mmol, 22,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 509,1 $[M+H]^+$.

[0477] **Ejemplo 19:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,67 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 5,83-5,80 (m,1H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,80-3,52 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H).

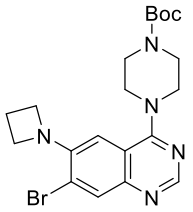
Ejemplo 20: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(azetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

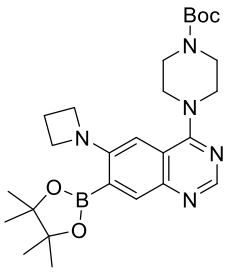


Etapa 1: *ter*-butil 4-[6-(azetidin-1-il)-7-bromo-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



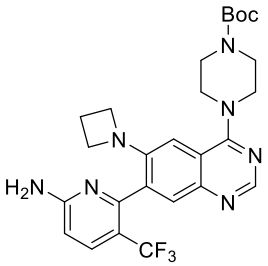
[0478] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-yodo-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (5,5 g, 10,59 mmol), azetidina (1,2 g, 21,19 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (609,15 mg, 1,06 mmol), XantPhos (1,22 g, 2,12 mmol) y carbonato de cesio (6,9 g, 21,19 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). 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 (45/55) para obtener *ter*-butil 4-[6-(azetidin-1-il)-7-bromo-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 2,24 mmol, 21,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 448,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-[6-(azetidin-1-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



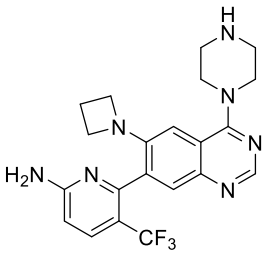
[0479] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-(azetidin-1-il)-7-bromo-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 2,23 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,66 g, 22,3 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (182,0 mg, 0,22 mmol) y acetato de potasio (437,15 mg, 4,46 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con diclorometano (100 ml). Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con éter de petróleo (100 ml). Luego de la filtración, la torta de filtro se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para obtener *ter*-butil 4-[6-(azetidin-1-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (500 mg, 1,01 mmol, 45,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 496,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(azetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



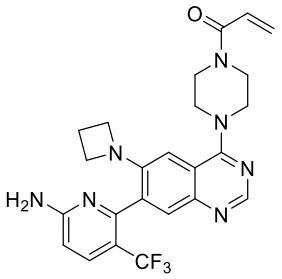
[0480] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-(azetidin-1-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 1,01 mmol), 6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (243,24 mg, 1,01 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (70,85 mg, 0,10 mmol) y fluoruro de potasio (117,07 mg, 2,02 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. 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 metanol/diclorometano (3/97) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(azetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (280 mg, 0,53 mmol, 52,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 530,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-[6-(azetidin-1-il)-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0481] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(azetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,38 mmol) y gel de sílice (1,0 g) en tolueno (20 ml) se agitó a 110 °C durante 12 horas. 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 metanol/diclorometano (1/9) para obtener 6-[6-(azetidin-1-il)-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,35 mmol, 92,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 430,2 $[M+H]^+$.

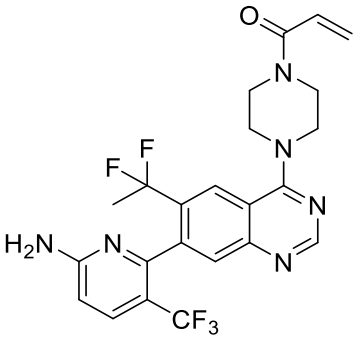
Etapa 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(azetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



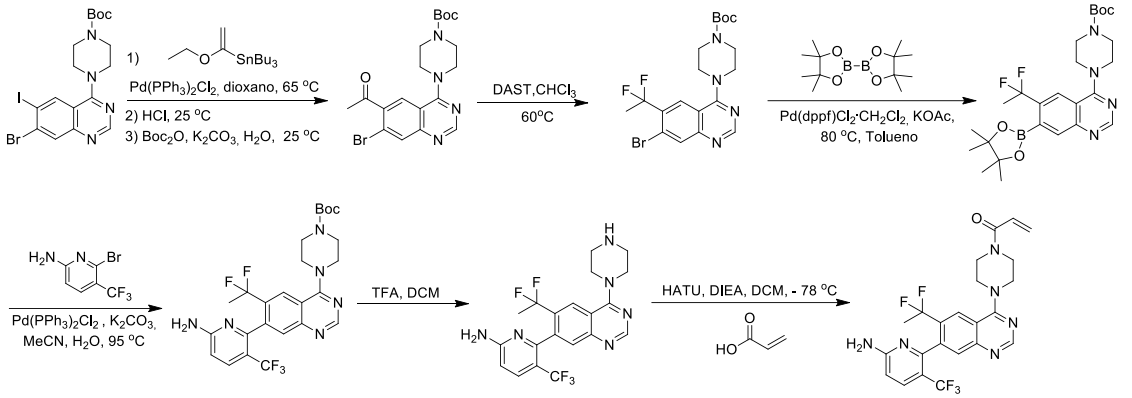
[0482] Una solución de 6-[6-(azetidin-1-il)-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150,0 mg, 0,35 mmol), ácido acrílico (25,17 mg, 0,35 mmol), HATU (159,37 mg, 0,42 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (45 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Una vez que se completó, la solución se diluyó 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 columna de fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (1/1) para obtener 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(azetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (5,9 mg, 3,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 484,1 $[M+H]^+$.

[0483] **Ejemplo 20:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,50 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 8H), 3,78-3,61 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 2H).

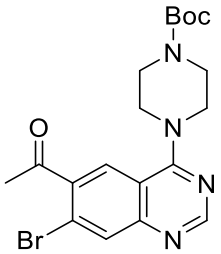
Ejemplo 21: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

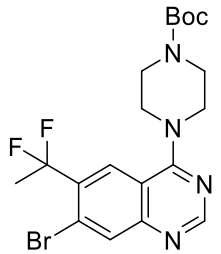


Etapa 1: *ter*-butil 4-(6-acetil-7-bromoquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



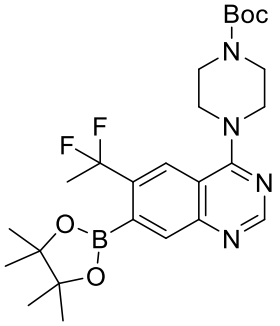
[0484] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-yodo-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,8 g, 3,47 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (2,5 g, 6,93 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (243,4 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 65 °C durante 30 horas. Una vez que se completó, se agregó ácido clorhídrico a la solución (40 ml, 2 M), se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego el solvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió con agua (40 ml), y el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 9 con carbonato de potasio. Luego, se agregó di-*ter*-butil dicarbonato (1,67 g, 7,61 mmol), y la solución se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (1:1) para obtener *ter*-butil 4-(6-acetil-7-bromoquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 2,30 mmol, 66,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 435,1, 437,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-[7-bromo-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



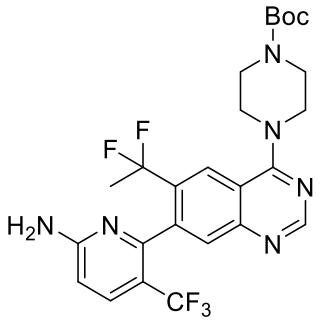
[0485] Una solución de *ter*-butil 4-(6-acetil-7-bromoquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,2 g, 2,8 mmol), trifluoruro de dietilaminoazufre (3,6 ml, 27,6 mmol) en cloroformo (30 ml) se agitó a 25 °C durante 36 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (5/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-bromo-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (570 mg,1,2 mmol, 45,2 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, m/z): 457,1, 459,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-[6-(1,1-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



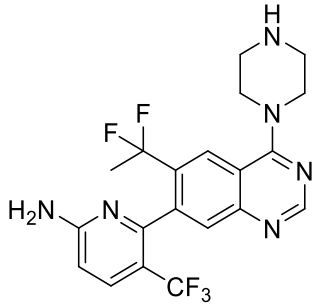
[0486] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[7-bromo-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (550,0 mg, 1,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,5 g, 6,0 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (88,0 mg, 0,1 mmol), acetato de potasio (353,6 mg, 3,6 mmol) en tolueno (20,0 ml) a 95 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (4/1) para obtener *ter*-butil 4-[6-(1,1-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (350,0 mg, 0,7 mmol, 57,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): 505,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



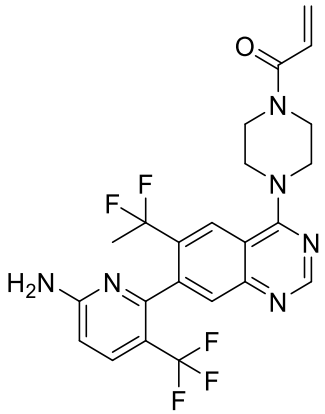
[0487] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-(1,1-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (350,0 mg, 0,7 mmol), 6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (167,2 mg, 0,7 mmol), carbonato de potasio (287,3 mg, 2,1 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (48,7 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 4 h a 95 °C. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante fase inversa acetonitrilo/agua (6:1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (170 mg, 0,3 mmol, 45,5 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. LC-MS: (ESI, m/z): 539,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-[6-(1,1-difluoroetil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0488] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (160,0 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío para obtener 6-[6-(1,1-difluoroetil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (170 mg, crudo) como un aceite marrón claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 439,2 $[M+H]^+$

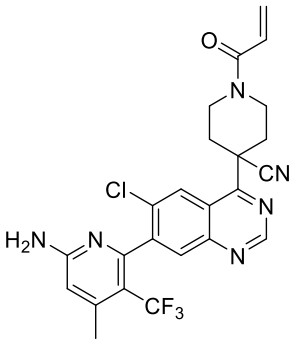
Etapa 6: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



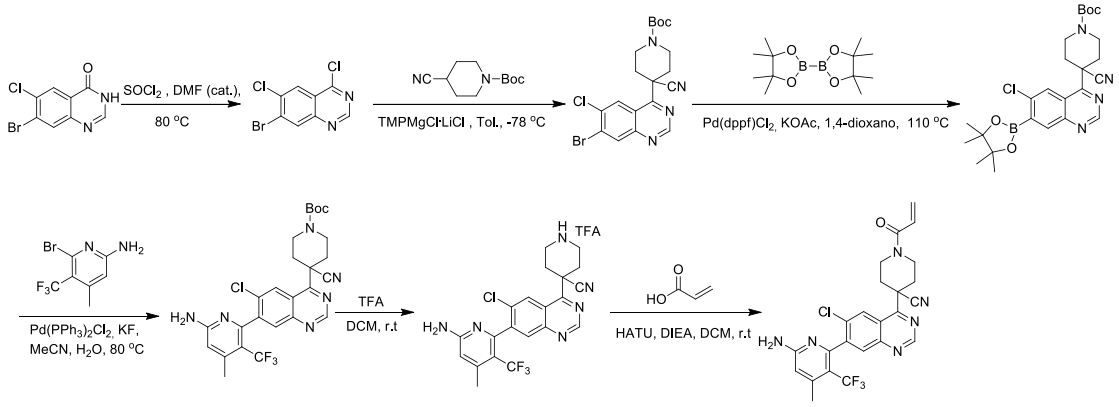
[0489] Una solución de (6-[6-(1,1-difluoroetil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (160,0 mg, 0,4 mmol), HATU (346,9 mg, 0,9 mmol), ácido acrílico (52,6 mg, 0,7 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (235,4 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 1,0 h. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3×20 ml), 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 fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (6/1) para obtener 100 mg de producto crudo. Luego, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (22,1 mg,0,04 mmol, 12,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, m/z): 493,2 $[M+H]^+$.

[0490] **Ejemplo 21:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,02 (dd, *J* = 19,2, 18,4 Hz, 3H).

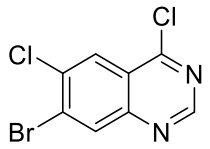
Ejemplo 22: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo



Vía de síntesis

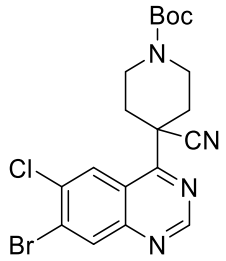


Etapa 1: 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina



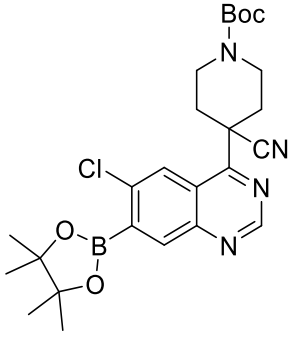
[0491] Una solución de 7-bromo-6-cloro-3H-quinazolin-4-ona (50 g, 38,5 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (1,0 ml) en cloruro de tionilo (500 ml, 192,7 mmol) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. Luego, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para obtener 7-bromo-4,6-dicloro-quinazolina (26 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: 7 ter-butil 4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-4-ciano-piperidin-1-carboxilato



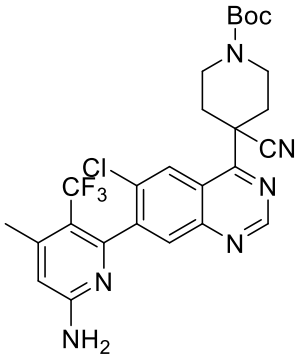
[0492] En nitrógeno, a una solución de 1-Boc-4-cianopiperidina (18,9 g, 90,0 mmol) y 7-bromo-4,6-dicloro-quinazolina (5,0 g, 18,0 mmol) en tolueno seco (100 ml), se agregó TMPMgCl·LiCl (54,0 ml, 54,0 mmol, 1,0 M en THF) a -78 °C durante 0,5 h. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×100 ml), 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 que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para obtener el producto crudo. Luego, el material crudo se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (7/3) para obtener *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (1,6 g, 3,5 mmol, 19,7 % de rendimiento). LC-MS: (ESI, m/z): 451,0 $[M+H]^+$

Etapa 3: *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato



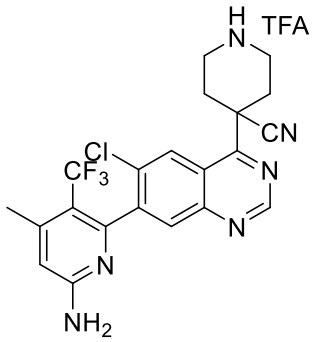
[0493] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (1,0 g, 2,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,8 g, 11,1 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (310,4 mg, 0,4 mmol) y acetato de potasio (650,8 mg, 6,6 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a 110 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml), 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 de fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (7/3) para obtener *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (300 mg,0,6 mmol, 27,2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco, LC-MS: (ESI, m/z): 499,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato



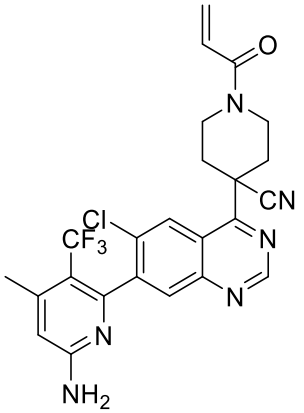
[0494] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,48 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (134,7 mg, 0,5 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (33,7 mg, 0,05 mmol), fluoruro de potasio (83,5 mg, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml), 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 columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (140 mg, 0,26 mmol, 53,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 547,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-4-carbonitril 2,2,2-trifluoroacetato



[0495] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato (140,0 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío para obtener 150 mg de crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 447,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo

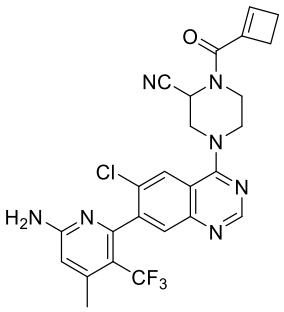


[0496] Una solución de ácido acrílico (32,3 mg, 0,5 mmol), HATU (85,1 mg, 0,2 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (86,6 mg, 0,7 mmol) y 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-4-carbonitril 2,2,2-trifluoroacetato en diclorometano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 20 min. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3×30 ml), 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 (1/49) para obtener un producto crudo. Luego, el material crudo se purificó mediante fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (6/1) para obtener 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo (2,1 mg, 0,0042 mmol, 1,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 501,1 $[M+H]^+$.

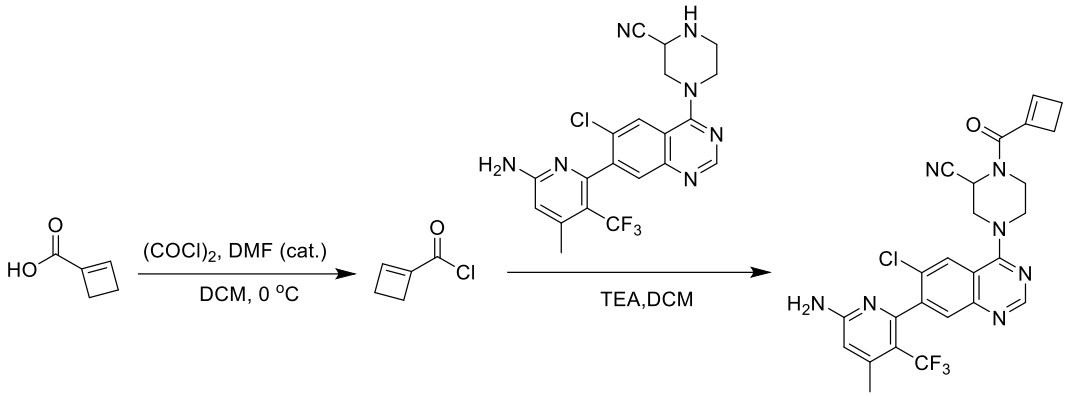
[0497] **Ejemplo 22** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 9,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H),

8,02 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,65(m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H).

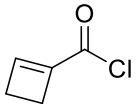
Ejemplo 23: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(ciclobuten-1-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo



Vía de síntesis

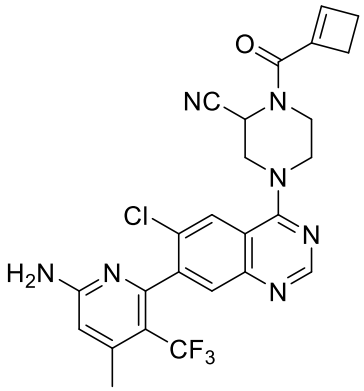


Etapa 1: cloruro de ciclobuten-1-carbonilo



[0498] Una solución de ácido de ciclobuten-1-carboxílico (300,0 mg, 3,1 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (22,3 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego, se agregó cloruro de ácido oxálico (582,3 mg, 4,6 mmol) y se agitó a 0 °C durante 3 h. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío para obtener 350 mg de producto crudo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

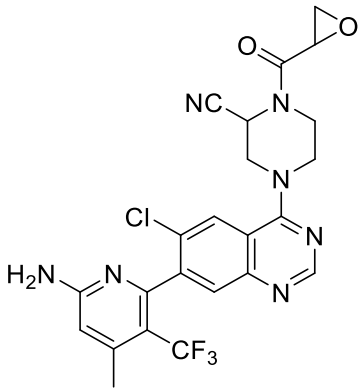
Etapa 2: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(ciclobuten-1-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo



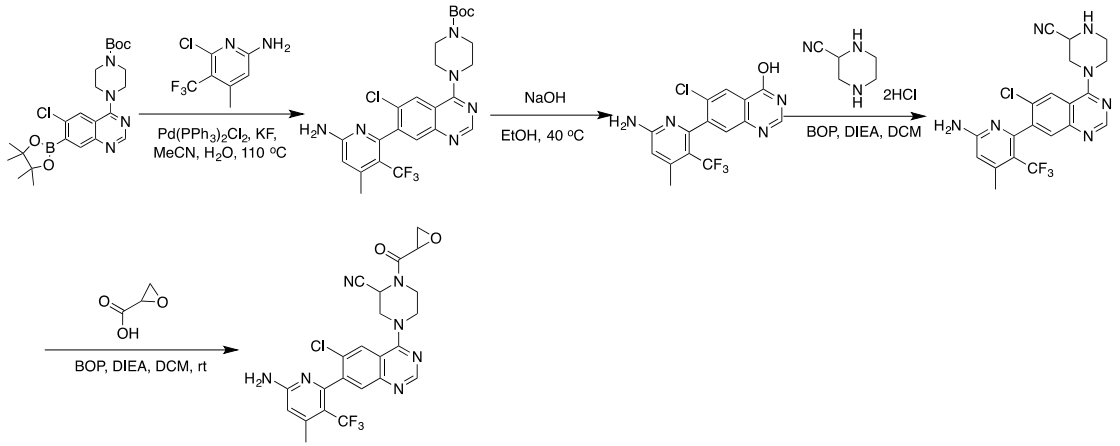
[0499] Una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-2-carbonitrilo (150,0 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (507,4 mg, 5,0 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cloruro de ciclobuten-1-carbonilo (195,2 mg, crudo) y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con metanol. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 um; Fase A:Agua (10 MMOL/L de NH_4HCO_3), Fase B:ACN. velocidad de flujo:60ml/min, RT: 6,15min, para obtener 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(ciclobuten-1-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo (50,6mg,0,0958mmol, 28,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): 528,1 $[M+H]^+$.

[0500] **Ejemplo 23** ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,88 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,47 (dd, *J* = 13,8, 7,8 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,40 (t, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,32-3,14 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

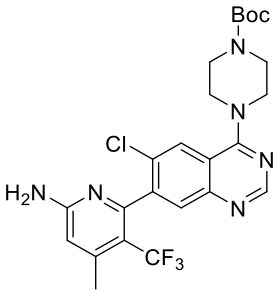
Ejemplo 24: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(oxiran-2-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo



Vía de síntesis

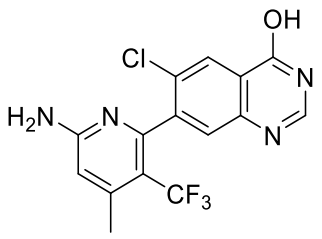


Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0501] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (4,3 g, 9,0 mmol), 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,5 g, 7,2 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (504,1 mg, 0,7 mmol), fluoruro de potasio (1,6 g, 26,9 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas. 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 acetato de etilo/éter de petróleo (10/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (2,8 g, 5,4 mmol, 59,8 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 523,2 $[M+H]^+$.

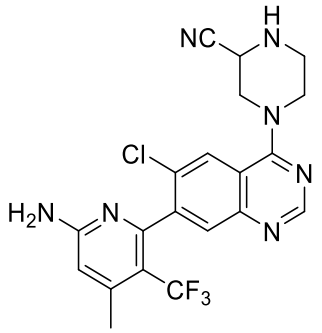
Etapa 2: 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-ol



[0502] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (2,5 g, 4,8 mmol), hidróxido de sodio (573,7 mg,

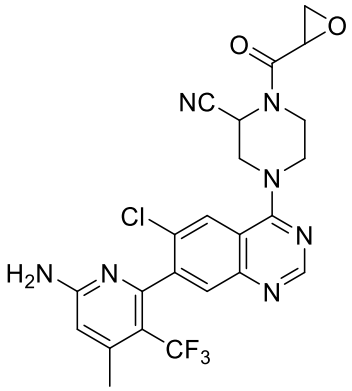
14,3 mmol) en etanol (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a 40 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para obtener 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-ol (1,5 g, 4,1 mmol, 88,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 355,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-2-carbonitrilo



[0503] Una solución de piperazin-2-carbonitrilo diclorhidrato (3,6 mg, 19,7 mmol), 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-ol (1,4 g, 4,0 mmol), BOP (1,0 g, 23,7 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (5,1 g, 39,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a 25 °C durante 18 horas. 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 (10/1) para obtener 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-2-carbonitrilo (950 mg, 2,1 mmol, 53,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 448,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(oxiran-2-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo

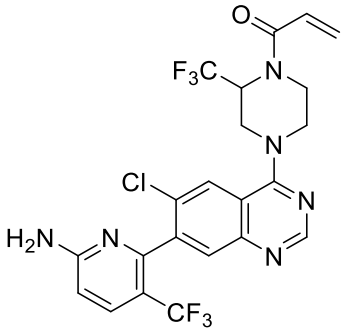


[0504] Una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-

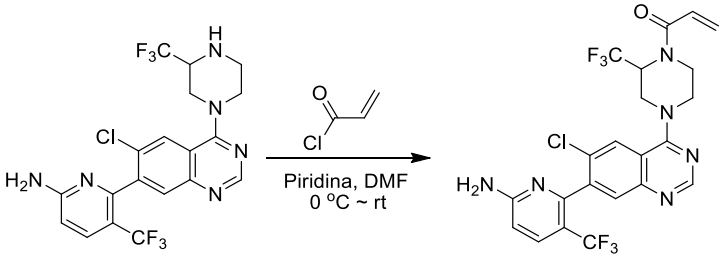
quinazolin-4-il]piperazin-2-carbonitrilo (300,0 mg, 0,7 mmol), ácido oxiran-2-carboxílico (88,5 mg, 1,0 mmol), BOP (592,6 mg, 1,3 mmol), N,*N*-diisopropiletilamina (432,1 mg, 3,4 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 24 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3×100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró al 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 220 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; Fase móvil A:Agua/0,05 % de NH_4HCO_3, Fase móvil B: ACN; (condiciones); detector, UV 254 nm. 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(oxiran-2-carbonil)piperazin-2-carbonitrilo (10,6 mg, 0,02 mmol, 3,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 518,1 $[M+H]^+$.

[0505] **Ejemplo 24:** ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,90 (s, 1H), 8,21-8,09 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,47-4,11 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,73 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,59-3,09 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).

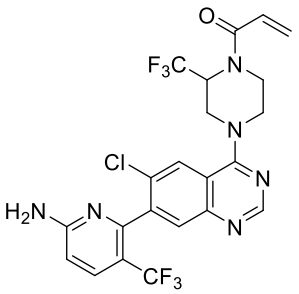
Ejemplo 25: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



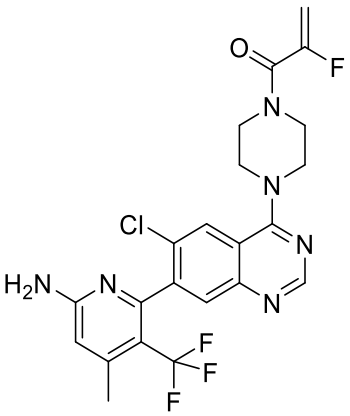
Etapa 1: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



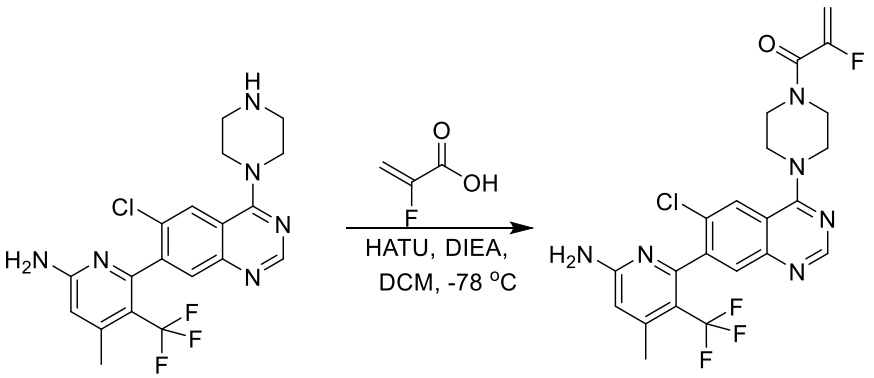
[0506] Una solución de 6-[6-cloro-4-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200,0 mg, 0,4 mmol) y cloruro de acriloílo (45,6 mg, 0,5 mmol), piridina (0,07 ml, 0,8 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 0 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3×20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró al 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 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (19,4 mg,0,04 mmol, 8,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 531,1 $[M+H]^+$.

[0507] **Ejemplo 25:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,63 (d, 0,9 Hz, 1H), 6,27 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5,90 -5,80 (m, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 4,55-4,10 (m, 3H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 1H).

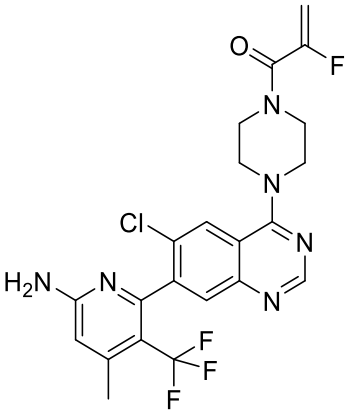
Ejemplo 26: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



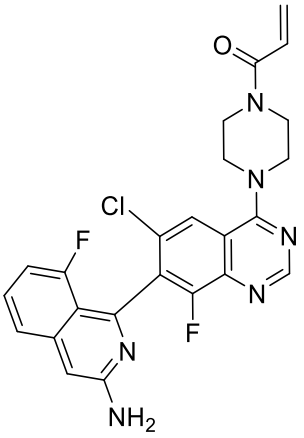
Etapa 1: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona



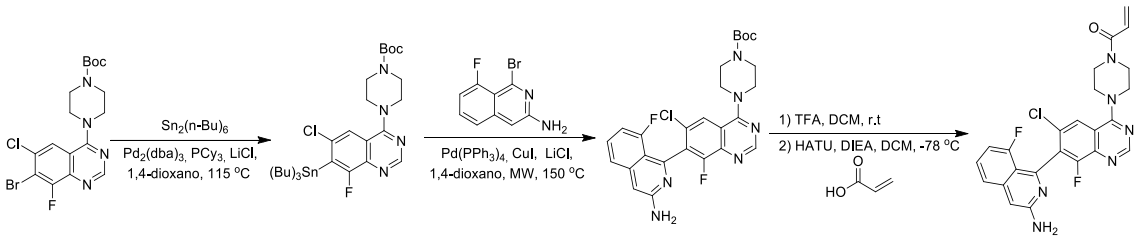
[0508] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (240,0 mg, 0,6 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (60 mg, 0,7 mmol), HATU (260 mg, 0,7 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró al se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 108 mg (38 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*) 495,1 $[M+H]^+$.

[0509] **Ejemplo 26:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,38-5,32 (dd, *J*= 18,8, 3,6 Hz, 1H), 5,29-5,25 (dd, *J*= 13,2, 4,0 Hz, 1H), 4,09-3,96 (m, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,47 (s, 3H).

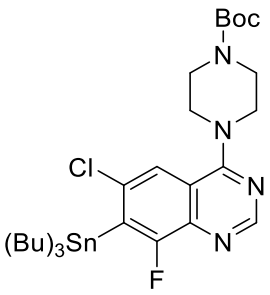
Ejemplo 27: 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoro-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

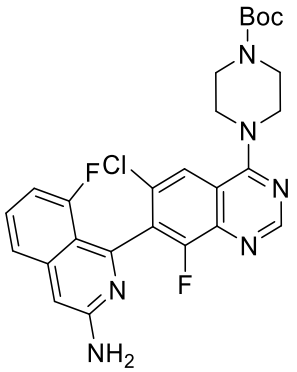


Etapa 1: *ter*-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(tributilestanil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



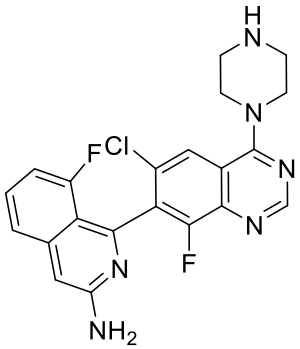
[0510] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,0 g, 4,5 mmol), hexabutildiestaño (5,2 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (413 mg, 0,45 mmol), triciclohexil fosfina (230 mg, 0,9 mmol) y cloruro de litio (565 mg, 13,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 110 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, el sistema 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 (10/1) para obtener *ter*-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(tributilestanil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,5 g, 2,3 mmol) como un aceite rojo. LC-MS: (ESI, m/z): 657,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0511] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(tributilestanil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,76 mmol), 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina (183 mg, 0,76 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (88 mg, 0,076 mmol), yoduro cuproso (14,4 mg, 0,076 mmol) y cloruro de litio (96 mg, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, el sistema de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 ml). 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 (2/1) para obtener *ter*-butil 4-(7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (40 mg, 0,076 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 527,2 $[M+H]^+$.

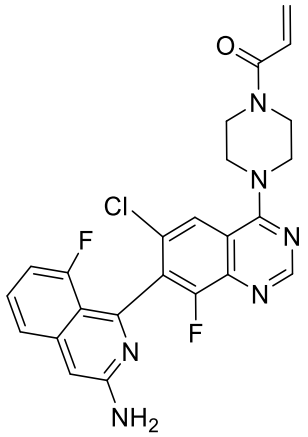
Etapa 3: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-8-fluoroisoquinolin-3-amina



[0512] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (60 mg, 0,1 mmol), ácido trifluoroacético (1,0 ml) en diclorometano (5,0 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. Luego, el residuo se disolvió con diclorometano (10 ml), y el valor de pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8 con *N*,*N*-diisopropiletilamina y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 30 mg de

1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-8-fluoroisoquinolin-3-amina como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 427,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoro-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

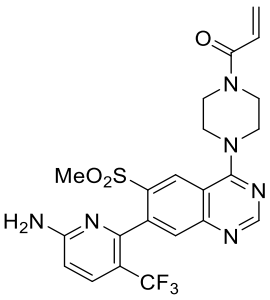


[0513] Una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-8-fluoro-isoquinolin-3-amina (30,0 mg, 0,07 mmol), ácido acrílico (5,1 mg, 0,07 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (18,1 mg, 0,14mmol) y HATU (32,1 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a -78 °C durante 30 min. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml). El solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (4/96) para obtener 50 mg de crudo. Luego el producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con la siguiente condición para obtener 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoro-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (4,1 mg, 0,0087 mmol, 12,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

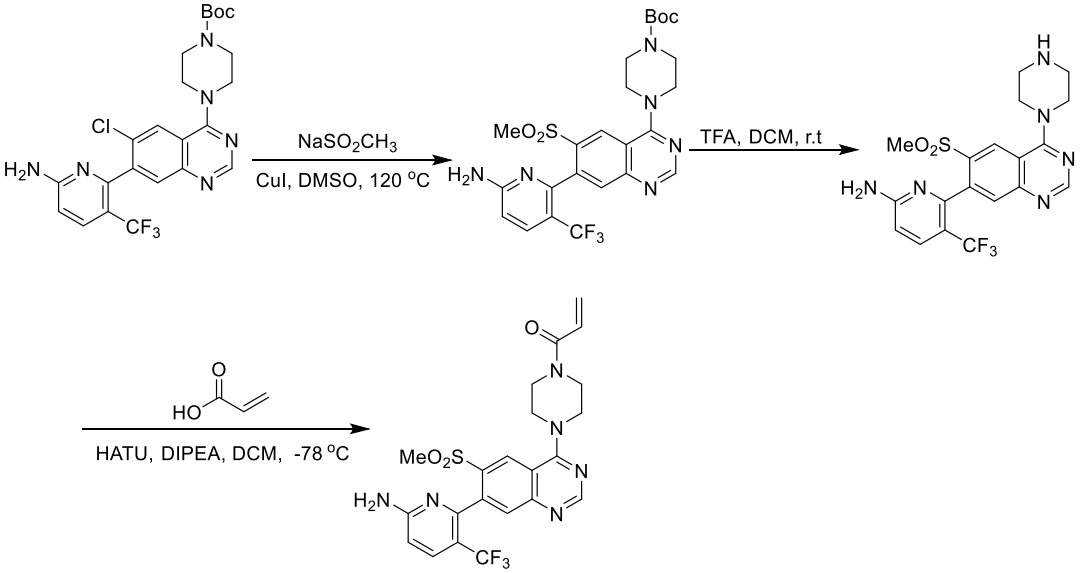
[0514] Condiciones de la columna de HPLC preparativa: columna XBridge Prep C18 OBD, 5um, 19*150mm; Fase móvil A:Agua (10MMOL/L de NH4HCO3), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 35 % de B a 49 % de B en 7 min; 254/220 nm; Rt: 5,68 min

[0515] **Ejemplo 27:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 481,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 3H), 6,41 (d, *J* =5,2 Hz, 2H), 6,18 (d, *J* =16,4, 2,0 Hz, 1H), 5,75(dd, *J* =10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,94-3,77 (m, 8H).

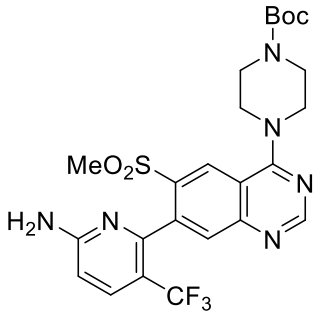
Ejemplo 28: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



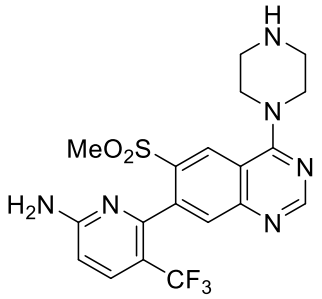
Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0516] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 1,96 mmol), metansulfonato de sodio (810,3 mg, 7,86 mmol) y yoduro de cobre (I) (74,8 mg, 0,39 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se agitó durante 10 horas a 80 °C. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×150 ml). La capa orgánica se recolectó y 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 (4/96) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-

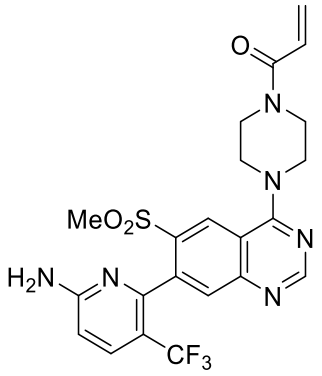
(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (250 mg, 0,45 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 553,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-(6-metilsulfonil-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0517] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (240,0 mg, 0,43 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con diclorometano (5 ml), y el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante columna de fase inversa que se eluyó con agua/acetonitrilo (62/38) para obtener 6-(6-metilsulfonil-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg,0,33 mmol, 76,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 453,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

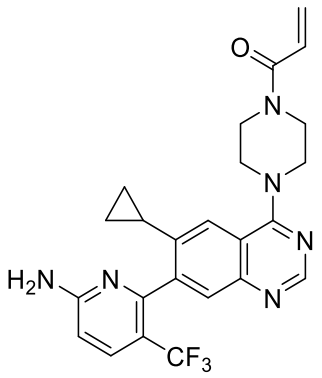


[0518] Una solución de 6-(6-metilsulfonil-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140,0 mg, 0,31 mmol), HATU (141,2 mg, 0,37 mmol), ácido acrílico (22,3 mg, 0,31 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La

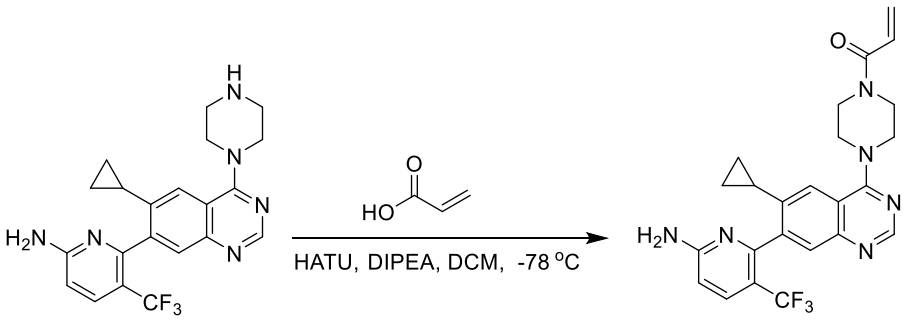
capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa que se eluyó con agua/acetonitrilo (75/25) para obtener 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (20,5 mg, 0,0405 mmol, 13,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 507,1 $[M+H]^+$.

[0519] **Ejemplo 28:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H),6,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,86-3,72 (m, 4H), 3,42 (s, 3H).

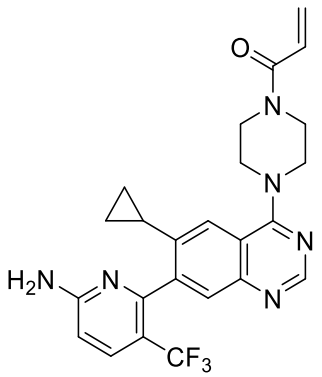
Ejemplo 29: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-ciclopropil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



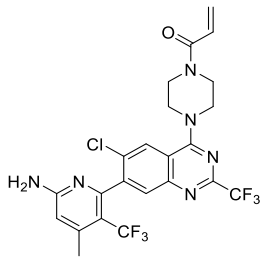
1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-ciclopropil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



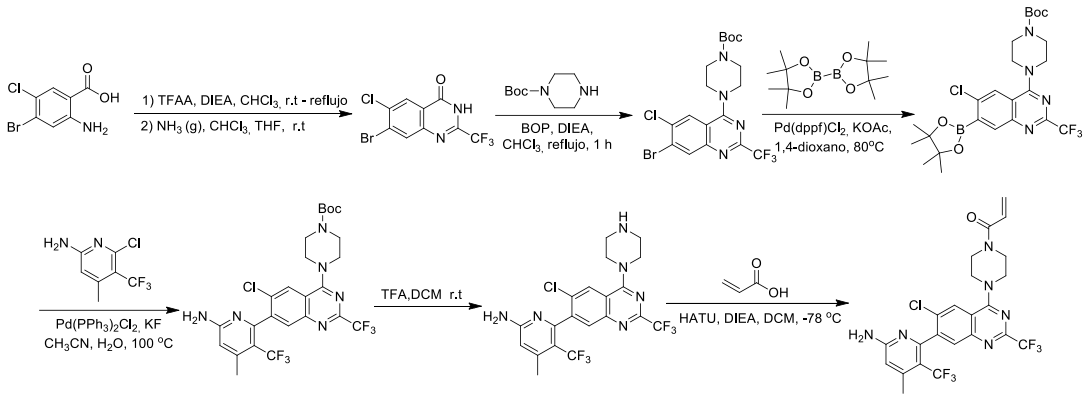
[0520] Una solución de 6-(6-ciclopropil-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,12 mmol), ácido acrílico (8,7 mg, 0,12 mmol), HATU (45,87 mg, 0,12 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (15,6 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 20 min a -78 °C. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (4/96) para obtener el crudo. Luego el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa que se eluyó con agua/acetonitrilo (3/2) para obtener 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-ciclopropil-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (2,8 mg, 0,006 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 469,2 $[M+H]^+$.

[0521] **Ejemplo 29:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,62 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 8H), 1,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H),0,97-0,83 (m, 3H), 0,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

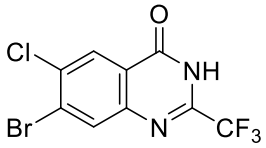
Ejemplo 30: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

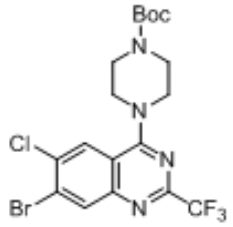


Etapa 1: 7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



[0522] A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10 g, 39,9 mmol) en una mezcla de cloroformo (100 ml) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (7,5 ml) a 0 °C, se agregó anhídrido trifluoroacético (84 g, 399,2 mmol). Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 3 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para obtener un material crudo. El material crudo se disolvió en cloroformo (100 ml) saturado con gas de amoníaco y luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la mezcla se concentró al vacío, y el sólido resultante se lavó con agua (100 ml). Luego de la filtración, la torta de filtro se recolectó y se continuó con la recristalización a partir de tolueno para obtener 2,1 g (16 %) de 7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 326,9 $[M+H]^+$.

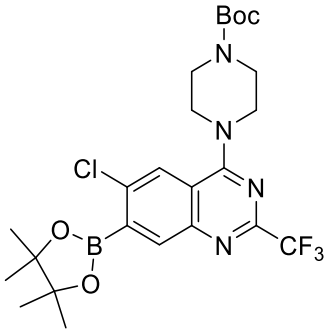
Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0523] Una solución de 7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona (4,0 g, 12,2 mmol, 1,00 equiv), *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (4,6 g, 24,4 mmol), BOP (8,1 g, 18,3 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (4,7 g, 36,5 mmol) en cloroformo (100 ml) se agitó durante 15 h a 80 °C. Una vez que se completó, la solución se concentró al

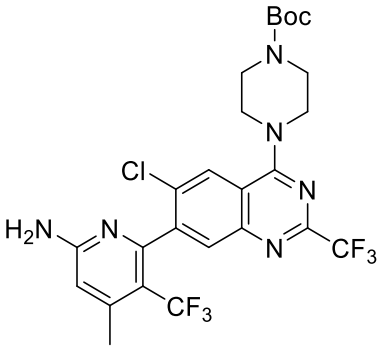
vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para obtener 5,2 g (85 %) de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 495,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0524] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (3,0 g, 6,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,6 g, 30,3 mmol) complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (490,2 mg, 0,6 mmol) y acetato de potasio (1,8g, 18,0 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró. El filtro se recolectó y se concentró al vacío. El sólido se lavó con éter de petróleo (3×30 ml) y se recolectó mediante filtración para obtener 2,0 de crudo (80 % de pureza) de *ter*-butil 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 543,2 $[M+H]^+$.

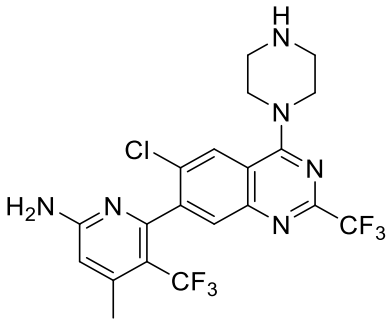
Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0525] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,0 g crudo,

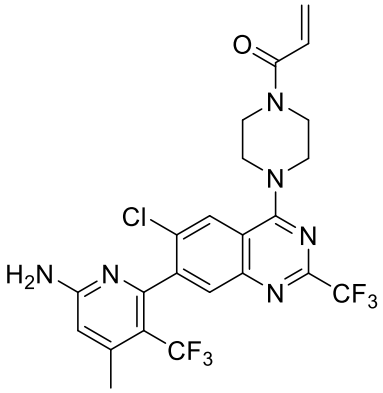
80 % de pureza, 1,5 mmol), 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (300 mg, 1,4 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (50 mg, 0,07 mmol), fluoruro de potasio (250 mg, 4,3 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 30 min a 100 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml). Luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3×20 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para obtener 400 mg (46 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 591,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0526] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (490 mg, 0,8 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con diclorometano (5 ml), y el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 9 con *N*,*N*-diisopropiletilamina. Luego de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (85/15) para obtener 230 mg (57 %) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 491,1 $[M+H]^+$.

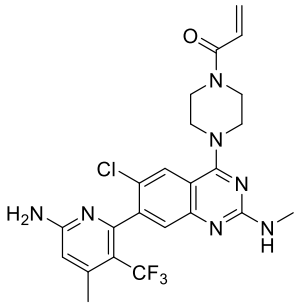
Etapa 6: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



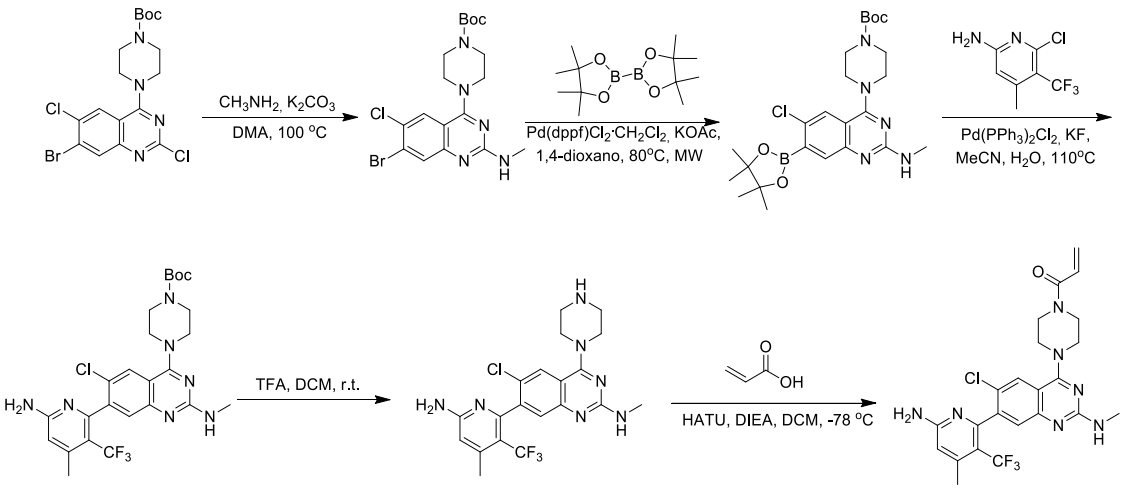
[0527] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (210 mg, 0,4 mmol), ácido prop-2-enoico (40 mg, 0,6 mmol), HATU (200 mg, 0,5 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (300 mg, 2,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Luego el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa que se eluyó con agua/acetonitrilo (3/2) para obtener 49,6 mg (21 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 545,1 $[M+H]^+$.

[0528] **Ejemplo 30:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,22-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 4H), 3,88-3,70 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

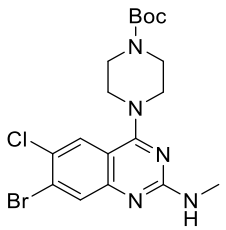
Ejemplo 31: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

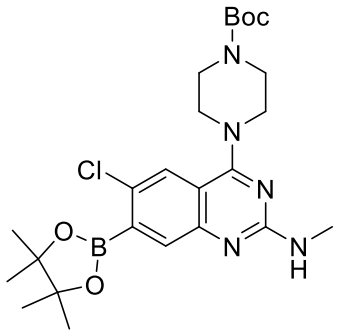


Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-bromo-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



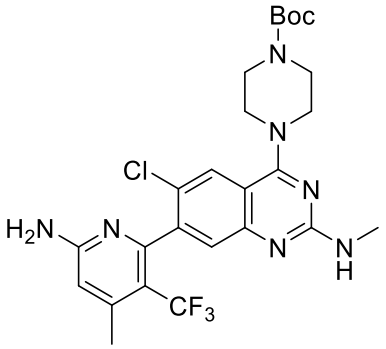
[0529] Una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (3 g, 6,5 mmol), clorhidrato de metilamina (900 mg, 13,3 mmol), carbonato de potasio (2,3 g, 16,6 mmol), *N*,*N*-dimetilacetamida (60 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×150 ml). Luego las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3×100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1,5 g (51 %) de *ter*-butil 4-[7-bromo-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 456,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-[6-cloro-2-(metilamino)-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0530] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[7-bromo-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (500 mg, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,5 mmol), acetato de potasio (323,1 mg, 3,3 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (89,8 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se irradió con radiación por microondas durante 2 h a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y se filtró. El filtro se recolectó y se concentró al vacío. El sólido se lavó con éter de petróleo (3×30 ml) y se recolectó mediante filtración para obtener 600 mg (crudo) de *ter*-butil 4-(6-cloro-2-(metilamino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato. LC-MS: (ESI, *m/z*): 504,1 $[M+H]^+$.

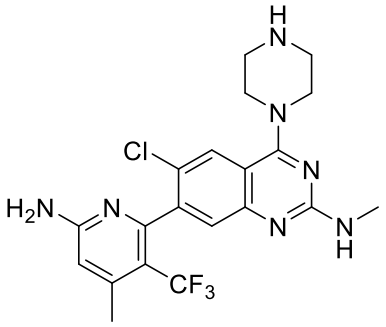
Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0531] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(6-cloro-2-(metilamino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 1,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (69,8 mg, 0,1 mmol), fluoruro de potasio (115,5 mg, 2,0 mmol) y 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (229,9 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 1 h a 110 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml). Luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3×20 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El

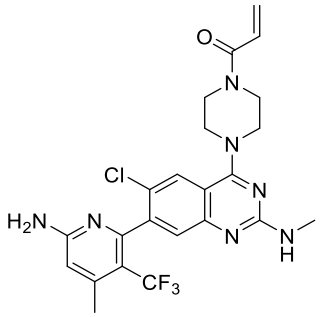
residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 300 mg (55 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 552,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-*N*-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-amina



[0532] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (110 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío para obtener 110 mg (crudo) de 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-*N*-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-amina como un sólido rojo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 452,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

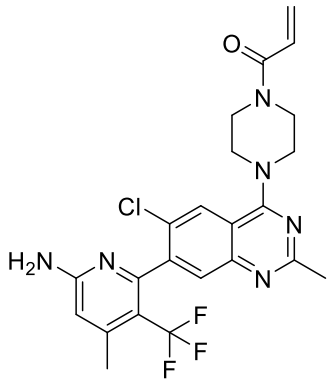


[0533] Una solución de 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-*N*-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-amina (110 mg, crudo), ácido prop-2-enoico (17,5 mg, 0,2 mmol), HATU (92,6 mg, 0,2 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (125,6 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con

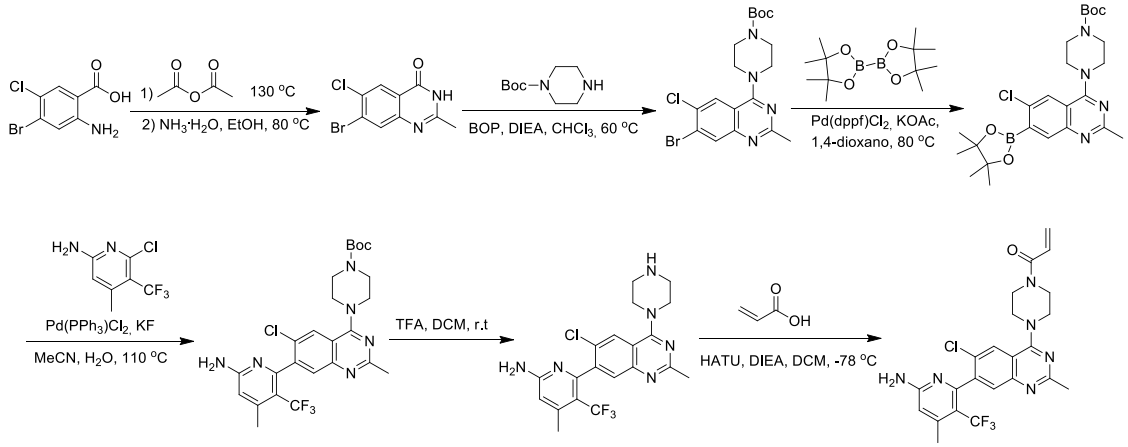
diclorometano/metanol (10/1) para obtener el producto crudo. Luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5um, 19*150mm; Fase móvil A:Agua (0,05 % de TFA), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 % de B a 58 % de B en 7 min; 254/220 nm; Rt: 6,15 min para obtener 32,8 mg (27 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 506,2 $[M+H]^+$

[0534] **Ejemplo 31:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,16 (s, 1H), 7,59-7,25 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,5, 1,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

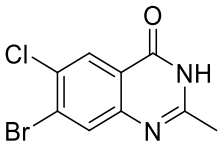
Ejemplo 32: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

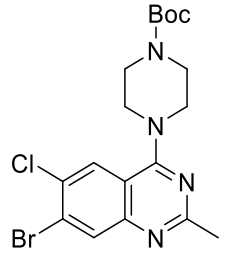


Etapa 1: 7-bromo-6-cloro-2-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona



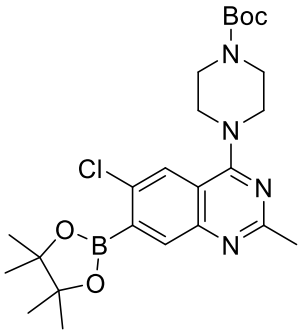
[0535] Una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10 g, 39,9 mmol) y acetato de acetilo (50 ml) se agitó durante 3 h a 130 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró. Luego, el residuo se disolvió en cloroformo (100 ml) saturado con gas de amoníaco y luego se agitó durante 2 horas a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío y el sólido resultante se lavó con agua (100 ml). Luego de la filtración, la torta de filtro se recolectó y se continuó con la recristalización a partir de tolueno para obtener 8,4 g (77 %) de 7-bromo-6-cloro-2-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 272,9 $[M+H]^+$

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0536] Una solución de 7-bromo-6-cloro-2-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g, 3,66 mmol), *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (1,37 g, 7,36 mmol), BOP (2,45 g, 5,54 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,89 mmol) en cloroformo (30 ml) se agitó durante 15 horas a 8 °C. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para obtener 850 mg (53 %) de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 441,1 $[M+H]^+$.

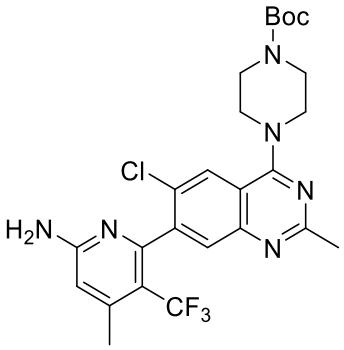
Etapa 3: *ter*-butil 4-[6-cloro-2-metil-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0537] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2 g, 4,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,3 g, 13,0 mmol), acetato de potasio (1,3 g, 13,6 mmol, 3,0 equiv) y complejo de dicloruro de 1,1'-

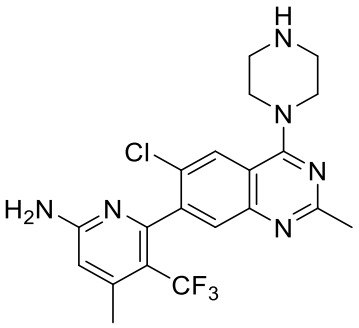
bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (196 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó durante 12 horas a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (30 ml) y se filtró. El filtro se recolectó y se concentró al vacío. El sólido se lavó con éter de petróleo (3×30 ml) y se recolectó mediante filtración para obtener 1,9 g de crudo (85 % pureza) de *ter*-butil 4-[6-cloro-2-metil-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 489,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



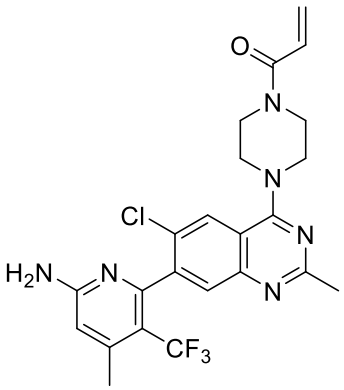
[0538] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-2-metil-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1 g, 2,1 mmol), 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (430 mg, 2,04 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (144 mg, 0,2 mmol) y fluoruro de potasio (195 mg, 3,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (4 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×100 ml). Luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3×30 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 460 mg (42 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 537,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-[6-cloro-2-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0539] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (350 mg, 0,65 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío para obtener 700 mg (crudo) de 6-[6-cloro-2-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 437,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

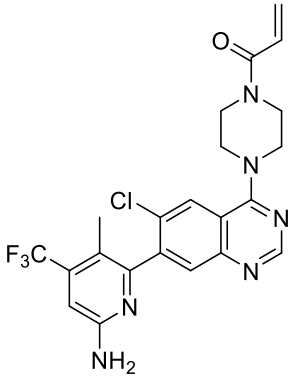


[0540] Una solución de 6-[6-cloro-2-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (285 mg, crudo), ácido prop-2-enoico (94 mg, 1,30 mmol), HATU (370 mg, 1,0 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2 ml) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; Fase móvil A:Agua/0,05 % de TFA, Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 30 %B a 70 %B en 10 min; 254nm para obtener 79,2 mg (12 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-

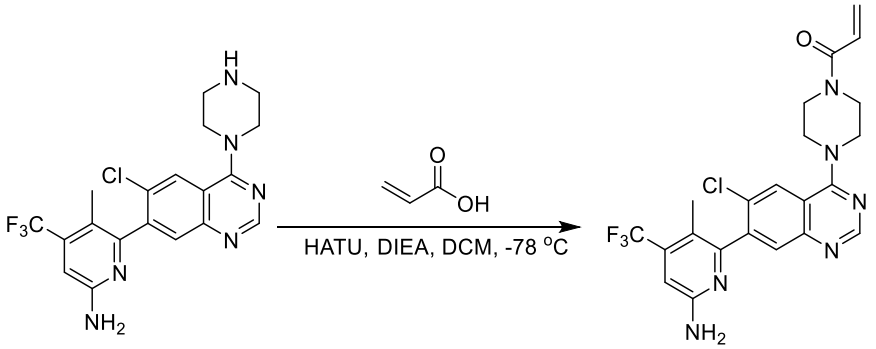
2-metilquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 491,1 $[M+H]^+$.

[0541] **Ejemplo 32:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

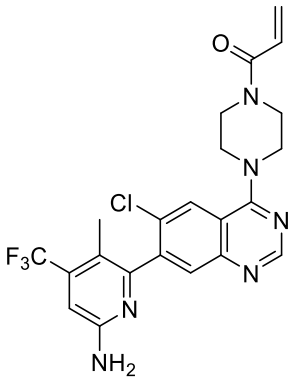
Ejemplo 33: 1-(4-[7-[6-amino-3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



Etapa 1: 1-(4-[7-[6-amino-3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

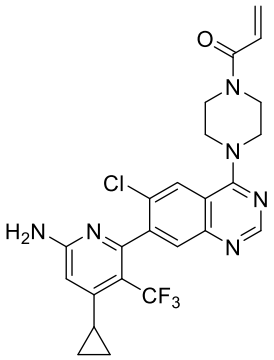


[0542] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (290,0 mg, 0,7 mmol), HATU (312,9 mg, 0,8 mmol), *N*,*N*-

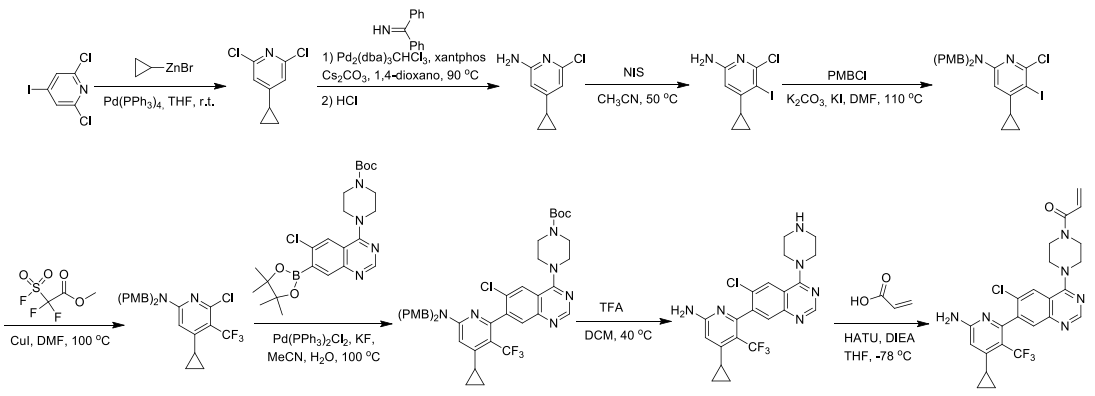
diisopropiletilamina (177,3 mg, 1,4 mmol), ácido prop-2-enoico (49,4 mg, 0,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 1 h a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante columna de fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (3/7) para obtener 50,8 mg (16 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 477,1 $[M+H]^+$.

[0543] **Ejemplo 33:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,89-6,70 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 8H), 1,99 (s, 3H)

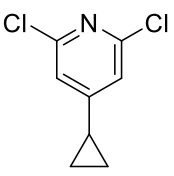
Ejemplo 34: 1-(4-(7-(6-amino-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



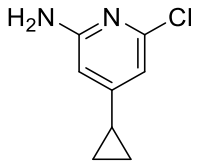
Etapa 1: 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridina



[0544] En nitrógeno, a una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (3,6 g, 13,2 mmol),

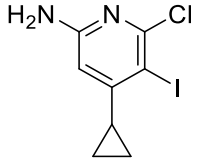
tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,5 g, 1,3 mmol) en THF seco (30 ml), se agregó una solución de bromo(ciclopropil)zinc (26,4 ml, 26,4 mmol, 1,0 M en THF), luego la solución se agitó durante 1 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo era el residuo que se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 2,2 g (79 %) 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridina como un sólido naranja. LC-MS: (ESI, *m/z*): 188,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-cloro-4-ciclopropilpiridin-2-amina



[0545] En nitrógeno, una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridina (1,2 g, 6,4 mmol), difenilmetanimina (1,16 g, 6,4 mmol), complejo de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (662 mg, 0,64 mmol), xantphos (370 mg, 0,64 mmol), carbonato de cesio (4,1 g, 12,8 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó durante 2 h a 90 °C. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió con cloruro de hidrógeno (10 ml, 3M en 1,4-dioxano) y se agitó durante 1 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. Luego el residuo se disolvió con diclorometano (50 ml) y el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 9 con *N*,*N*-diisopropiletilamina. Luego la solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para obtener 690 mg (64 %) de 6-cloro-4-ciclopropilpiridin-2-amina como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 169,0 $[M+H]^+$.

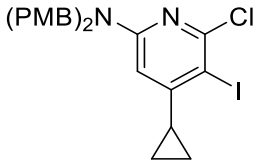
Etapa 3: 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodopiridin-2-amina



[0546] Una solución de 6-cloro-4-ciclopropilpiridin-2-amina (690 mg, 4,1 mmol), *N*-yodosuccinimida (1,2 g, 5,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 1 h a 50 °C. Una vez que se completó, la solución se diluyó con solución de tiosulfato de sodio saturada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4×50 ml). Luego las capas orgánicas

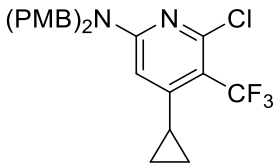
se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para obtener 950 mg (79 %) de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodopiridin-2-amina como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 294,9 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina



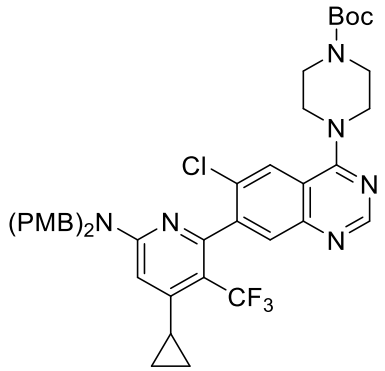
[0547] Una solución de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodopiridin-2-amina (690 mg, 2,3 mmol), carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,5 g, 9,6 mmol), yoduro de potasio (200 mg, 1,2 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 2 h a 110 °C. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (3/97) para obtener 1,2 g (96 %) de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodo-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina como aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 535,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-cloro-4-ciclopropil-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



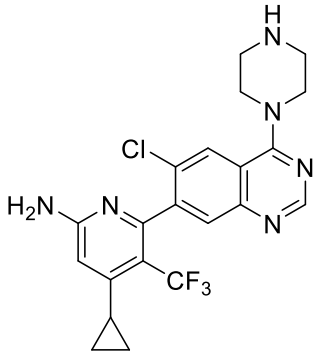
[0548] En nitrógeno, una solución de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodo-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (1,2 g, 2,2 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (960 mg, 4,9 mmol) y yoduro cuproso (880 mg, 4,621 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (3/97) para obtener 1,0 g (93 %) de 6-cloro-4-ciclopropil-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 477,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0549] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 1,05 mmol), 6-cloro-4-ciclopropil-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (553 mg, 1,16 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (77,2 mg, 0,1 mmol), fluoruro de potasio (122 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 30 min a 100 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml). Luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3×20 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para obtener 491 mg (59 %) de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 789,3 $[M+H]^+$.

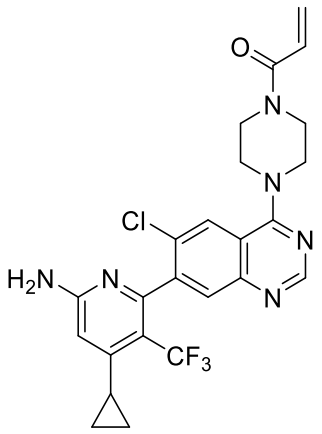
Etapa 7: 6-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-4-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0550] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (491 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C, Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con diclorometano (5 ml), y el pH de la solución resultante se ajustó

a pH = 9 con *N*,*N*-diisopropiletilamina. Luego de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (83/17) para obtener 205 mg (74 %) de 6-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-4-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 449,1 $[M+H]^+$.

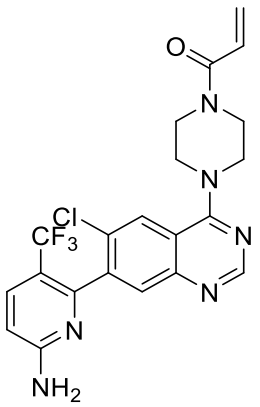
Etapa 8: 1-(4-(7-(6-amino-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



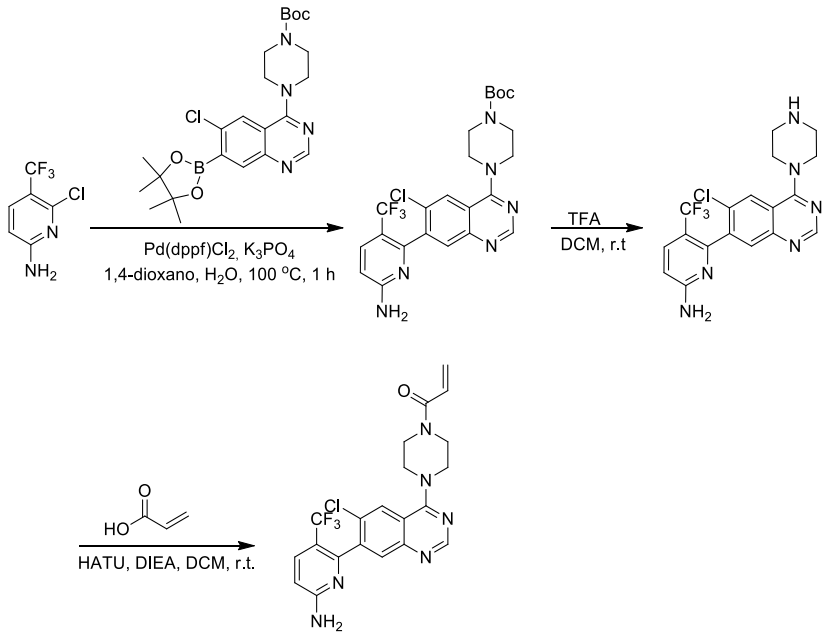
[0551] Una solución de 6-(6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-4-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (205 mg, 0,46 mmol), ácido prop-2-enoico (33 mg, 0,46 mmol), HATU (210 mg, 0,55 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (89 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Luego el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa que se eluyó con agua/acetonitrilo (3/2) para obtener 49,6 mg (21 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 503,1 $[M+H]^+$.

[0552] **Ejemplo 34:** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,42-6,37 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,81 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,05-3,80 (m, 8H), 2,19 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,88 (s, 2H).

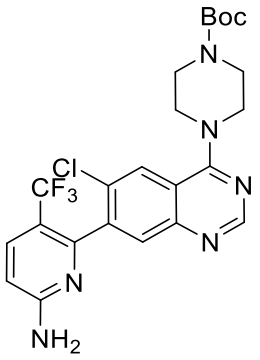
Ejemplo 35: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



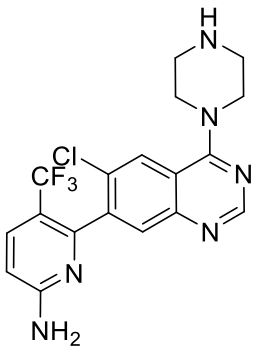
Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0553] Una solución de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (400,0 mg, 2,04 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,00 g, 2,11 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (164,1 mg, 0,20 mmol) y K_3PO_4

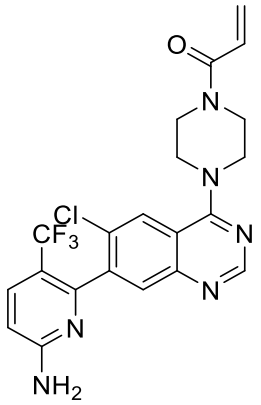
(848,0 mg, 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (0,5 ml) se agitó durante 60 min a 100 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró, se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (80 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 200,0 mg (19 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 509,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0554] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,98 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró. Esto generó 600,0 mg (crudo) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un aceite marrón. LC-MS (ESI, m/z): 409,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

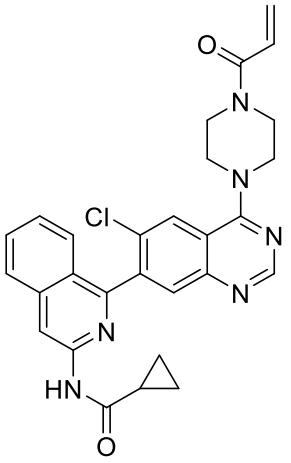


[0555] Una solución de ácido prop-2-enoico (10,0 mg, 0,14 mmol), 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (60,0 mg, 0,15 mmol), HATU (56,0 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,69 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Una vez que se

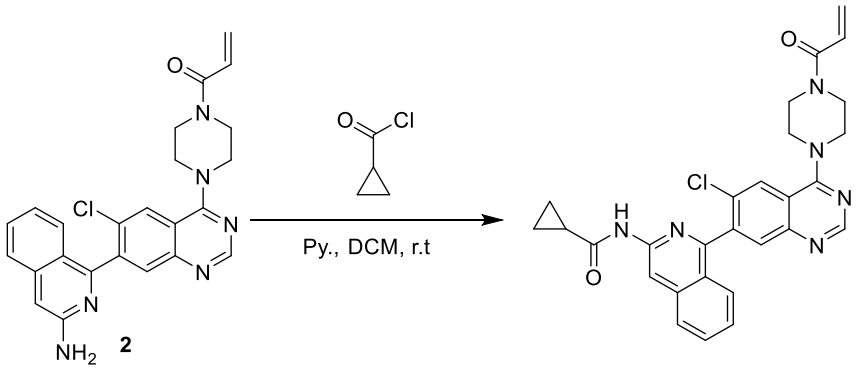
completó, la solución resultante se concentró y se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1). El producto se preparó mediante HPLC con la siguiente condición: Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 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. Esto generó 9,7 mg (15 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 463,1 $[M+H]^+$.

[0556] **Ejemplo 35:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 8H).

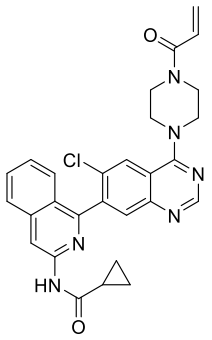
Ejemplo 36: *N*-(1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)isoquinolin-3-il)ciclopropancarboxamida



Vía de síntesis



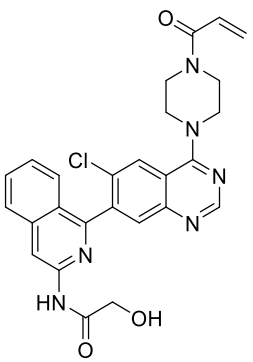
Etapa 1: *N*-(1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)isoquinolin-3-il)ciclopropancarboxamida



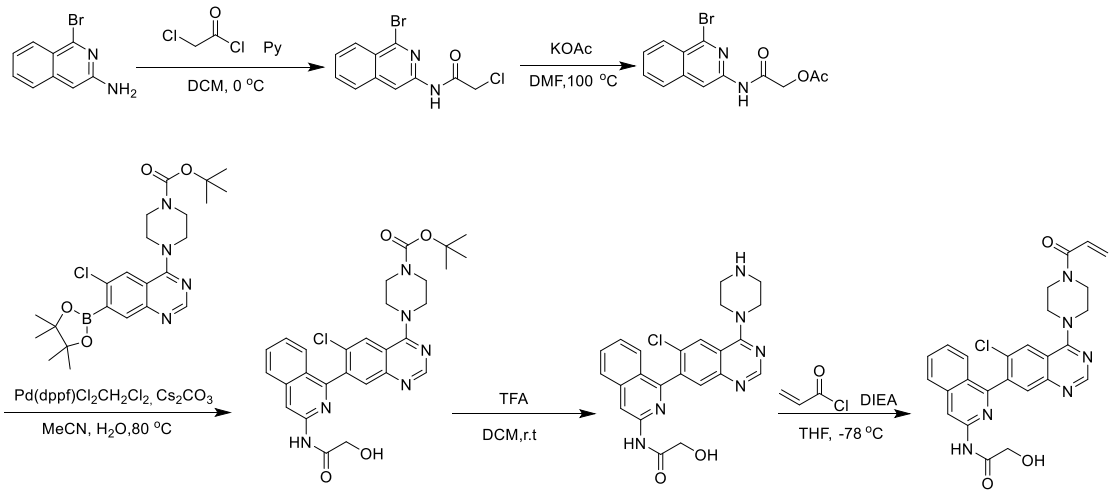
[0557] A una solución de 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (160 mg, 0,36 mmol), piridina (57 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de ciclopropancarbonilo (41 mg, 0,4 mmol), luego la solución se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3×30 ml), se lavó con salmuera (3×10 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5um, 19*150mm; fase móvil, agua (0,05 % de NH3agua) y ACN (10 % de ACN hasta 45 % en 10 min); detector, UV 254/220nm. Esto generó 53,9 mg (29,3 %) de *N*-(1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)isoquinolin-3-il)ciclopropancarboxamida como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 513,2 $[M+H]^+$.

[0558] **Ejemplo 36:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,74-7,69(m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,98 -3,92 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H).

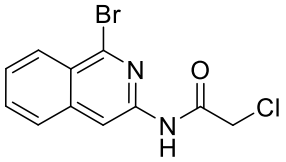
Ejemplo 37: *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida



Vía de síntesis

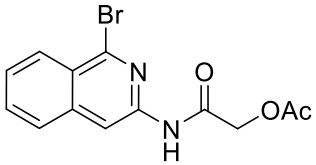


Etapa 1: *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-2-cloroacetamida



[0559] A una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (200,0 mg, 0,9 mmol) y piridina (100,0 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (150,0 mg, 1,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (5/1) para obtener 210,0 mg (78 %) de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-2-cloroacetamida como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 299,0 $[M+H]^+$.

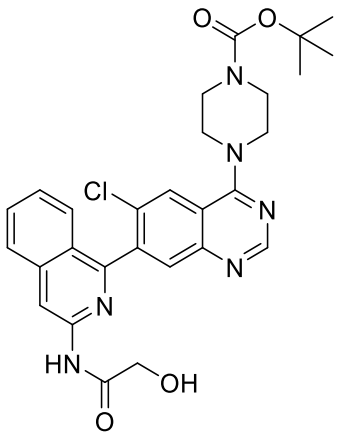
Etapa 2: 2-((1-bromoisoquinolin-3-il)amino)-2-oxoacetato de etilo



[0560] Una solución de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-2-cloroacetamida (150,0 mg, 0,50 mmol) y acetato de potasio (75,0 mg, 0,76 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 2 h a 100 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). Luego de la filtración, los sólidos se recolectaron y se secaron al vacío para obtener 120 mg (66 %) de 2-((1-bromoisoquinolin-3-il)amino)-2-oxoacetato de etilo como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 323,0 $[M+H]^+$.

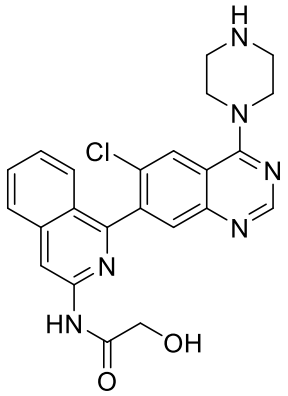
Etapa 3: *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[3-(2-hidroxiacetamido)isoquinolin-1-il]quinazolin-4-

il]piperazin-1-carboxilato



[0561] En nitrógeno, una solución de 2-((1-bromoisoquinolin-3-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (150,0 mg, 0,46 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (250,0 mg, 0,53 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (75,0 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (400,0 mg, 1,20 mmol) en agua (1 ml) y acetonitrilo (5 ml) se agitó durante 30 min a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró, se diluyó con 150 ml de diclorometano, se lavó con agua (3×80 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 200,0 mg (78 %) de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[3-(2-hidroxiacetamido)isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 549,2 $[M+H]^+$.

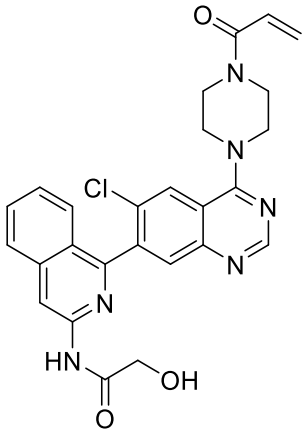
Etapa 4: *N*-[1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il]-2-hidroxiacetamida



[0562] Una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[3-(2-hidroxiacetamido)isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. Una vez que se completó,

la solución se concentró al vacío. Luego el residuo se disolvió con diclorometano (20 ml) y el valor de pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8 con *N*,*N*-diisopropiletilamina y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (85/15) para obtener 100,0 mg (61 %) de *N*-[1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il]-2-hidroxiacetamida como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 449,1 $[M+H]^+$.

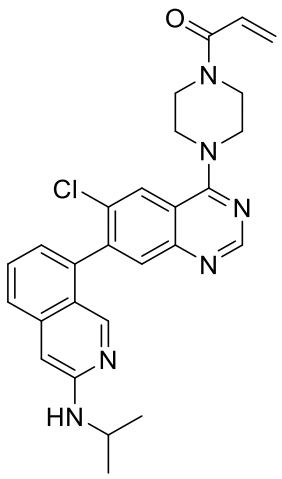
Etapa 5: *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida



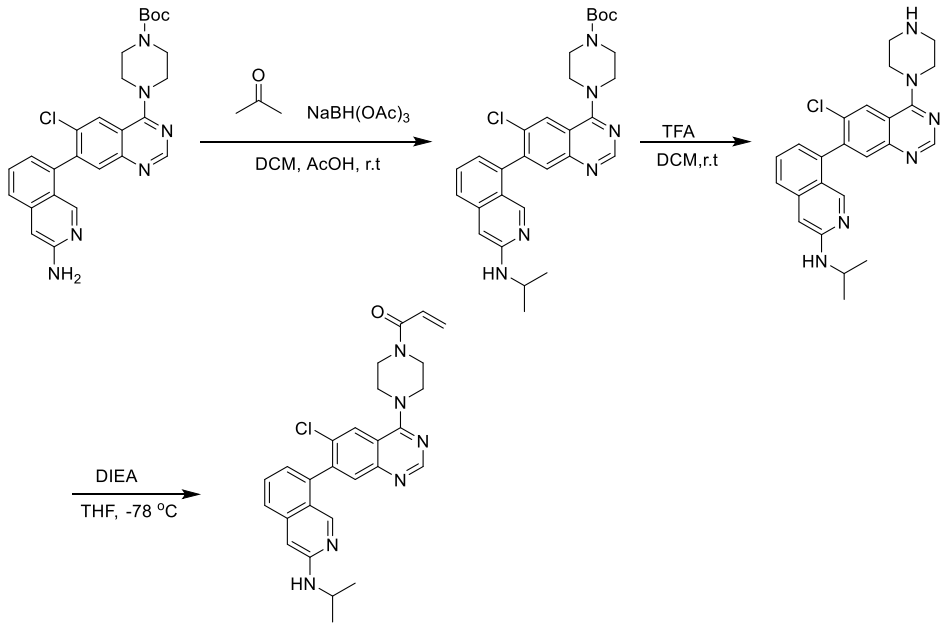
[0563] A una solución de *N*-[1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il]-2-hidroxiacetamida (50,0 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml) en THF (5 ml) se agregó cloruro de prop-2-enoilo (11,0 mg, 0,10 mmol) y se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5um, 19*150mm; fase móvil, Agua (0,05 % de NH3agua) y ACN (20 % de ACN hasta 45 % en 7 min). Esto generó 6,0 mg (11 %) de N-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 503,2 $[M+H]^+$.

[0564] **Ejemplo 37:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol- d_4, *ppm*): δ 8,71 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 4H), 3,99-3,94 (m, 4H).

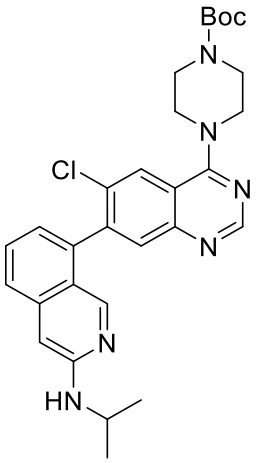
Ejemplo 38: 1-[4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

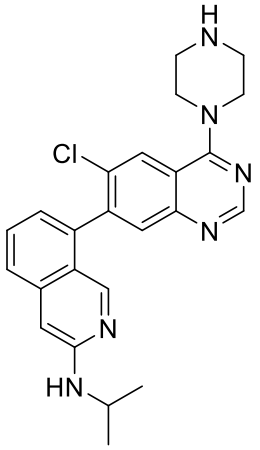


Etapa 1: *ter*-butil 4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



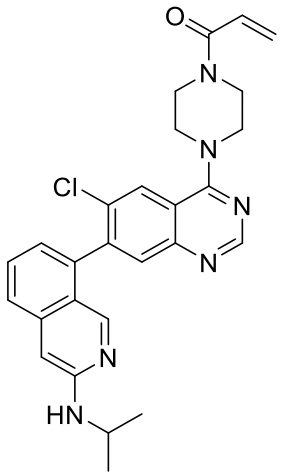
[0565] Una solución de *ter*-butil 4-[7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,82 mmol), AcOH (1 ml, 17,45 mmol), propan-2-ona (60,0 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (500 mg, 2,4 mmol) y se agitó durante 2 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener to 350 mg (81 %) de *ter*-butil 4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 533,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-(propan-2-il)isoquinolin-3-amina



[0566] Una solución de *ter*-butil 4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (350,0 mg, 0,66 mmol) en TFA (2 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. Luego, el residuo se disolvió con diclorometano (10 ml), y el valor de pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8 con *N*,*N*-diisopropiletilamina y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (85/15) para obtener 230,0 mg (81 %) de 1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-(propan-2-il)isoquinolin-3-amina como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 433,2 $[M+H]^+$.

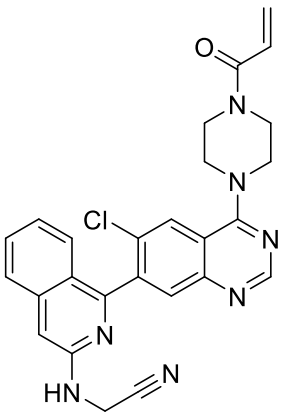
Etapa 3: 1-[4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



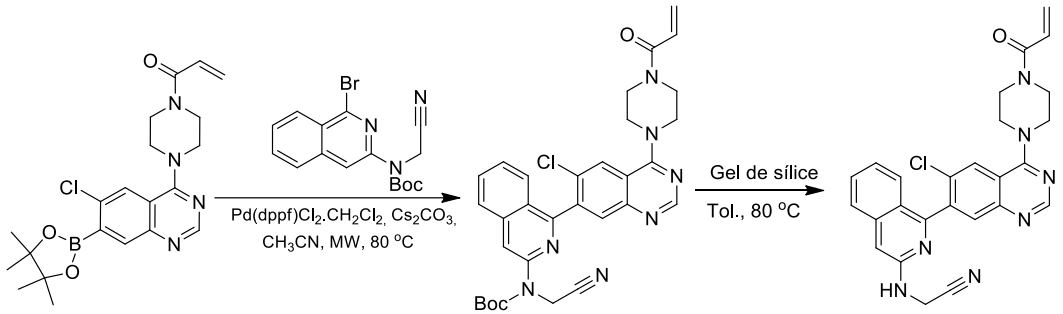
[0567] A una solución de 1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-N-(propan-2-il)isoquinolin-3-amina (200,0 mg, 0,46 mmol) en THF (5 ml), se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (120,0 mg, 0,93 mmol) y cloruro de prop-2-enoilo (42,0 mg, 0,46 mmol), se agitó durante 60 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1). El producto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5um, 19*150mm; fase móvil, agua (0,05 % de NH3agua) y ACN (28,0 % de ACN hasta 70,0 % en 7 min); detector, UV 220nm. Esto generó 10,3 mg (4,6 %) de 1-[4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 487,2 $[M+H]^+$.

[0568] **Ejemplo 38:** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,80 (s, 1H), 8,18-8,06 (s, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 6,39 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 9H), 1,35-1,34 (m, 6H).

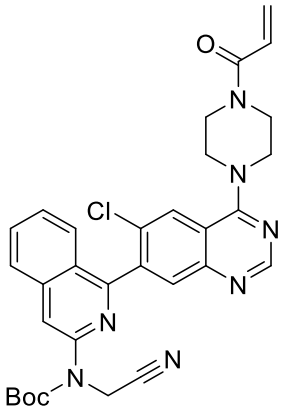
Ejemplo 39: 2-[(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)amino]acetonitrilo



Vía de síntesis



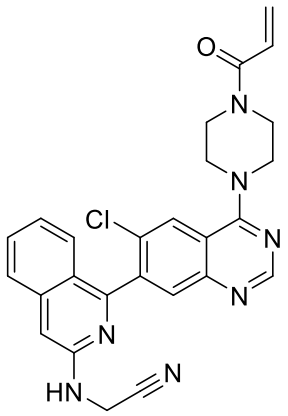
Etapa 1: *ter*-butil *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato



[0569] En nitrógeno, una solución de ácido [6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]borónico (200,0 mg, 0,58 mmol), *ter*-butil *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato (167,0 mg, 0,46 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (47,0 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (373,0 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se irradió con radiación por microondas durante 1,5 h a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 150 mg

(45 %) de *ter*-butil *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 584,1 $[M+H]^+$.

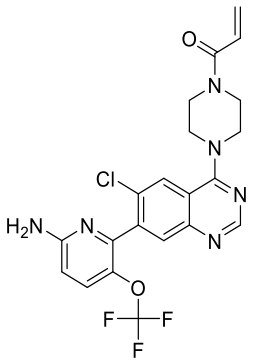
Etapa 2: 2-[(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)amino]acetonitrilo



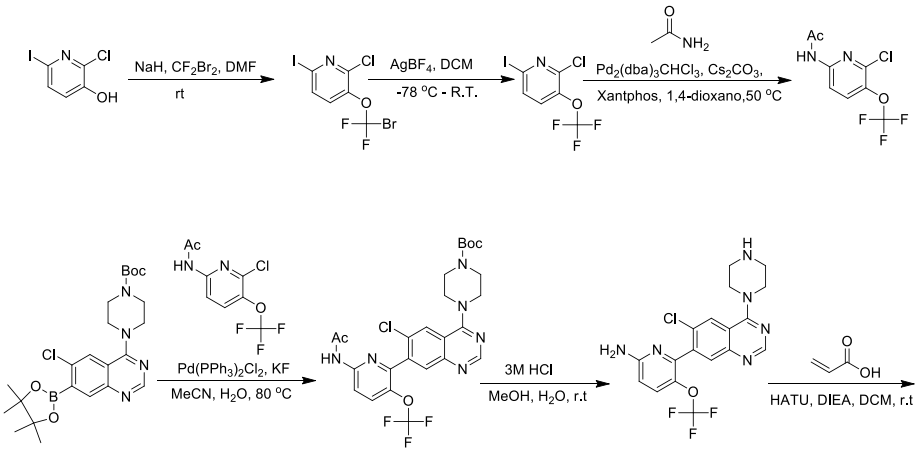
[0570] Una solución de *ter*-butil *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato (200,0 mg, 0,34 mmol) y gel de sílice (205,0 mg, 3,41 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener 15,7 mg (9 %) de 2-[(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)amino]acetonitrilo como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 484,1 $[M+H]^+$.

[0571] **Ejemplo 39:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,09-4,06 (m, 4H), 3,97-3,95 (m, 4H).

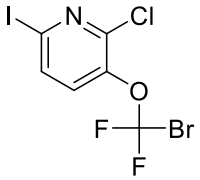
Ejemplo 40: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

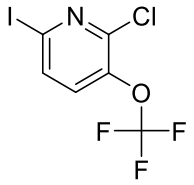


Etapa 1: 3-(bromodifluorometoxi)-2-cloro-6-yodopiridina



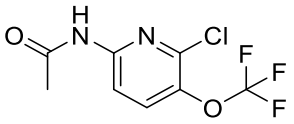
[0572] A una solución de 2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (2,0 g, 7,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agregó hidruro de sodio (1,0 g, 41,7 mmol) y luego una solución de dibromodifluorometano (5,0 g, 23,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 3 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (100 ml×3), se lavó con agua (100 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se purificó mediante elución con éter de petróleo para obtener 1,8 g (60 %) de 3-(bromodifluorometoxi)-2-cloro-6-yodopiridina como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 383,8 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2-cloro-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina



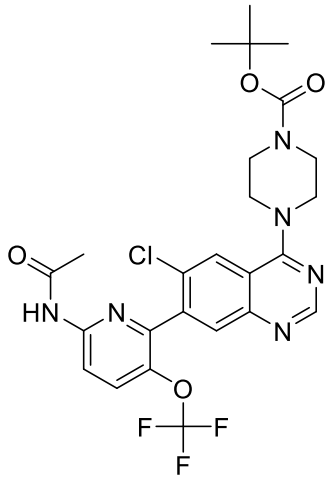
[0573] En nitrógeno, a una solución de 3-(bromodifluorometoxi)-2-cloro-6-yodopiridina (1,8 g, 4,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó tetrafluoroborato de plata (2,00 g, 10,30 mmol) y se agitó durante 16 h a -78 °C. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para obtener 1,0 g (crudo) de 2-cloro-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina como aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 323,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *N*-(6-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetamida



[0574] En nitrógeno, una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina (500,0 mg, 1,50 mmol), acetamida (100,0 mg, 1,7 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio-aducto de cloroformo (80,0 mg, 0,1 mmol), xantphos (90,0 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó durante 20 min a 50 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (93/7) para obtener 300,0 mg (76 %) de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]acetamida como un sólido marrón claro. LC-MS (ESI, m/z): 255,0 $[M+H]^+$.

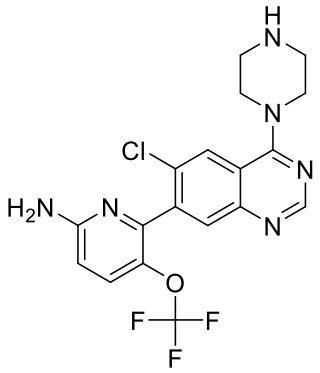
Etapa 4: *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[6-acetamido-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0575] En nitrógeno, una solución de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]acetamida

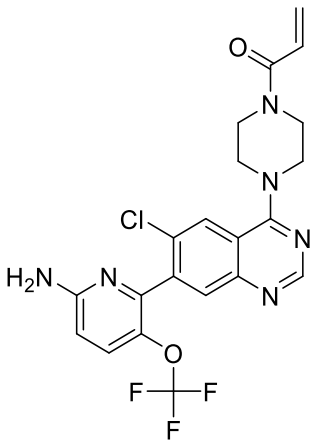
(200,0 mg, 0,79 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,84 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (40,0 mg, 0,06 mmol) y fluoruro de potasio (100,0 mg, 1,70 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 20 min a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 420 mg (94 %) de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[6-acetamido-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 567,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometoxi)piridin-2-amina



[0576] Una solución de 4-[6-cloro-7-[6-acetamido-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,70 mmol) en ácido clorhídrico (5 ml, 3 M en metanol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con agua (2 ml), y el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 10 con solución de carbonato de potasio saturada. Luego la mezcla se extrajo con *n*-butanol (60 ml×3) y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (9:1) para obtener 150,0 mg (50 %) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometoxi)piridin-2-amina como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 425,1 $[M+H]^+$.

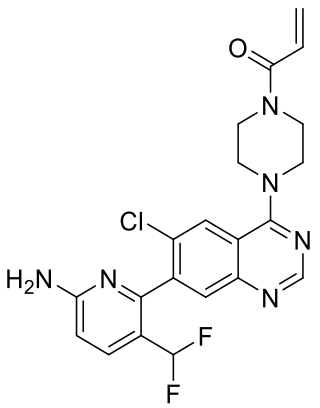
Etapa 6: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



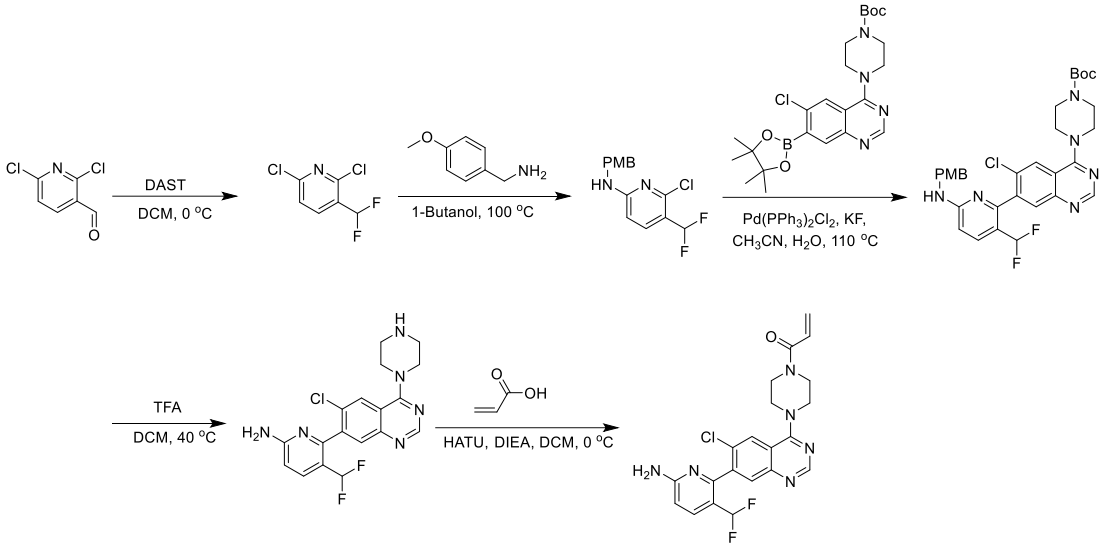
[0577] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometoxi)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,24 mmol), HATU (150,0 mg, 0,39 mmol), ácido prop-2-enoico (20,0 mg, 0,28 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (100,0 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×30 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 68,0 mg (60 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 479,1 $[M+H]^+$.

[0578] **Ejemplo 40:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,95-3,92 (m, 4H).

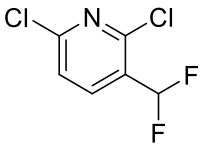
Ejemplo 41: 1-(4-[7-[6-amino-3-(difluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

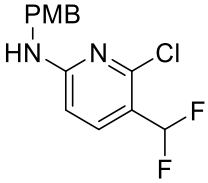


Etapa 1: 2,6-dicloro-3-(difluorometil)piridina



[0579] A una solución de 2,6-dicloropiridina-3-carbaldehído (20,00 g, 113,64 mmol) en diclorometano (100 ml) se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (55,27 g, 342,86 mmol) y se agitó durante 60 min a 0 °C. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante la adición de 400 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio, que se extrajo con diclorometano (200 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para obtener 15,7 g (70 %) de 2,6-dicloro-3-(difluorometil)piridina como aceite incoloro. LC-MS (ESI, m/z): 198,0 $[M+H]^+$.

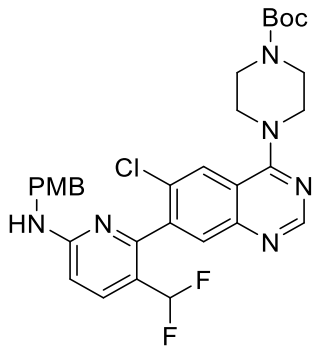
Etapa 2: 6-cloro-5-(difluorometil)-*N*-[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina



[0580] Una solución de (4-metoxifenil)metanamina (459,0 mg, 3,35 mmol) y 2,6-dicloro-3-(difluorometil)piridina (600,0 mg, 3,03 mmol) en *n*-butanol (5 ml) se agitó durante 60 min a 100 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener 100,0 mg (10 %) de 6-cloro-5-(difluorometil)-*N*-[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina como un sólido amarillo. LC-MS

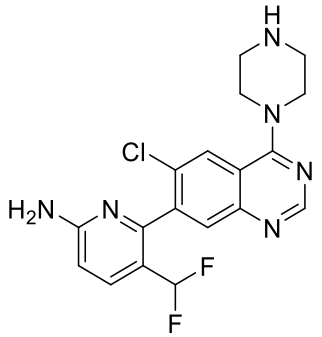
(ESI, m/z): 299,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[3-(difluorometil)-6-[[(4-metoxifenil)metil]amino]piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0581] En nitrógeno, una solución de 6-cloro-5-(difluorometil)-*N*-[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (300,0 mg, 1,00 mmol), fluoruro de potasio (116,2 mg, 2,00 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (568,0 mg, 1,20 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (70,7 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 60 min a 110 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener 280,0 mg (46 %) de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[3-(difluorometil)-6-[[(4-metoxifenil)metil]amino]piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 611,2 $[M+H]^+$.

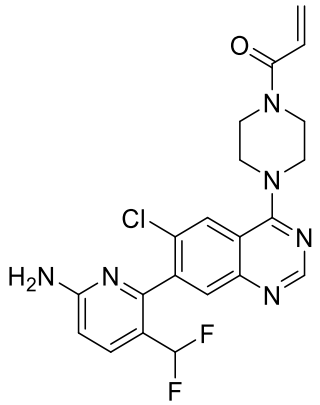
Etapa 4: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(difluorometil)piridin-2-amina



[0582] Una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-[3-(difluorometil)-6-[[(4-metoxifenil)metil]amino]piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (280,0 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó durante 60 min a 40 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con agua (2 ml), y el pH de la solución resultante se ajustó a pH =

10 con solución de carbonato de potasio saturada. Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener 150,0 mg (84 %) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(difluorometil)piridin-2-amina como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 391,1 $[M+H]^+$.

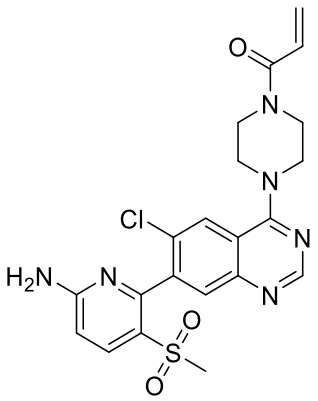
Etapa 5: 1-(4-[7-[6-amino-3-(difluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



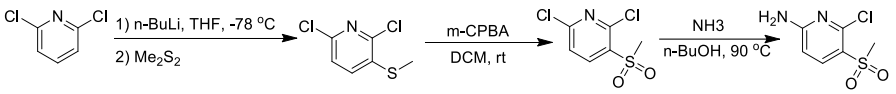
[0583] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(difluorometil)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (33,0 mg, 0,26 mmol), HATU (97,44 mg, 0,26 mmol) y ácido prop-2-enoico (18,48 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 60 min a 0 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3×50 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/10) para obtener un producto crudo. Luego el producto crudo se purificó mediante columna de fase inversa que se eluyó con acetonitrilo/agua (3/7) para obtener 3,2 mg (3 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(difluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 445,1 $[M+H]^+$.

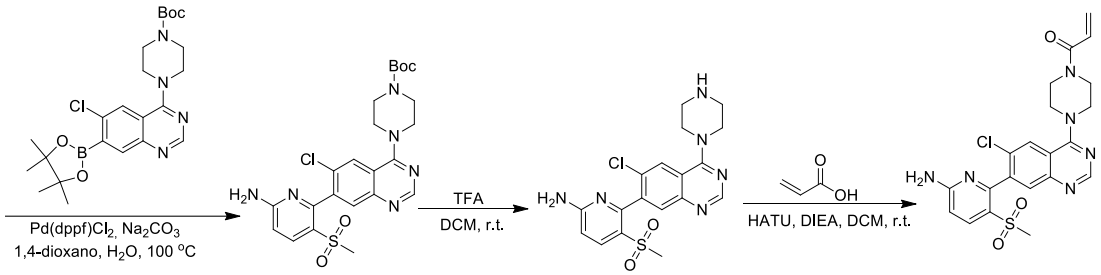
[0584] **Ejemplo 41:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 2H), 6,53-6,16 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,03-3,99 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H).

Ejemplo 42: 1-[4-[7-(6-amino-3-metansulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

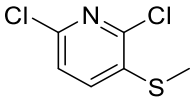


Vía de síntesis



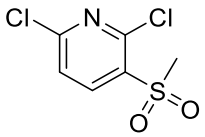


Etapa 1: 2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)piridina



[0585] En nitrógeno, a una solución de 2,6-dicloropiridina (10,00 g, 67,57 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), se agregó lentamente *n*-butillitio (35,0 ml, 81,96 mmol, 2,5 M solución en Hexano) y se agitó durante 1 h a -78 °C. Luego se agregó lentamente (metildisulfanil)metano (6,50 g, 69,00 mmol) a -78 °C y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó mediante solución de cloruro de amonio saturada, se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener 5,0 g (38 %) de 2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)piridina como aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 194,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2,6-dicloro-3-metansulfonilpiridina



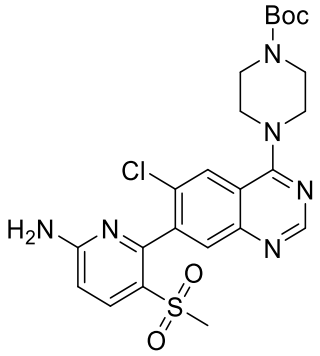
[0586] A una solución de 2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)piridina (1,00 g, 5,15 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó ácido *m*-cloro-peroxibenzoico (3,50 g, 20,28 mmol) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la mezcla resultante se inactivó mediante solución saturada de sulfito de sodio (40 ml) y se extrajo con diclorometano (80 ml×3). Luego la capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto generó 1,6 g (crudo) de 2,6-dicloro-3-metansulfonilpiridina como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 225,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-cloro-5-metansulfonilpiridin-2-amina



[0587] En amoníaco, una solución de 2,6-dicloro-3-metansulfonilpiridina (1,80 g, 7,96 mmol) en *n*- butanol (20 ml) se agitó durante 1 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 1,50 g (crudo) de 6-cloro-5-metansulfonilpiridin-2-amina como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 207,0 $[M+H]^+$.

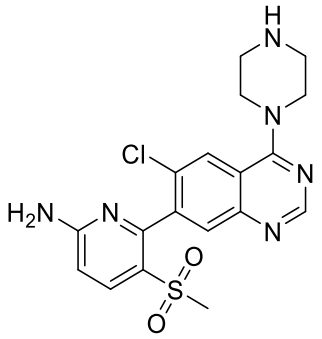
Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-metansulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0588] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (400,0 mg, 0,84 mmol), 6-cloro-5-metansulfonilpiridin-2-amina (200,0 mg, 0,97 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (80,0 mg, 0,10 mmol) y carbonato de sodio (200,0 mg, 1,89 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con salmuera (30 ml×3). Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio

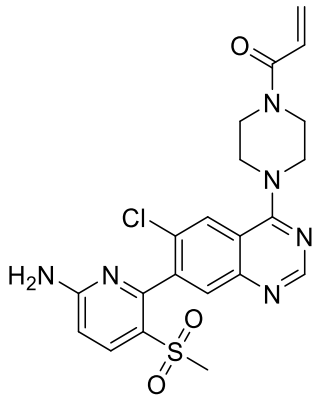
anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (96/4) para obtener 250 mg (57 %) de *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-metansulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 519,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metansulfonilpiridin-2-amina



[0589] Una solución de *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-metansulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (240,0 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío. Esto generó 200 mg (crudo) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metansulfonilpiridin-2-amina como aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 419,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 1-[4-[7-(6-amino-3-metansulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

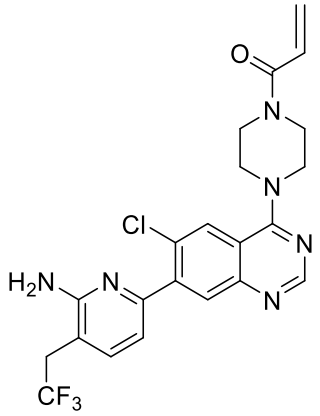


[0590] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metansulfonilpiridin-2-amina (100,0 mg crudo), HATU (110,0 mg, 0,29 mmol), ácido prop-2-enoico (20,0 mg, 0,28 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (60 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×30 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó

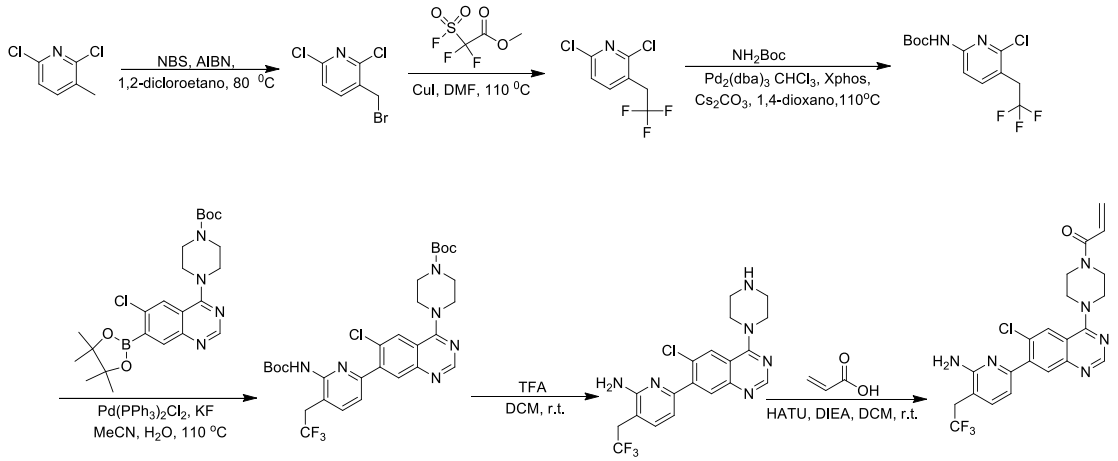
con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 40 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5um, 19*150mm; fase móvil, agua (0,05 % de NH3agua) y ACN (28,0 % de ACN hasta 70,0 % en 7 min); detector, UV 220nm. Esto generó 2,6 mg (2 %) de 1-[4-[7-(6-amino-3-metansulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 473,1 $[M+H]^+$.

[0591] **Ejemplo 42**: ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,05-3,92 (m, 8H), 2,99 (s, 3H).

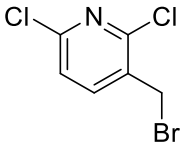
Ejemplo 43: 1-(4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

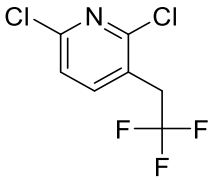


Etapa 1: 3-(bromometil)-2,6-dicloropiridina



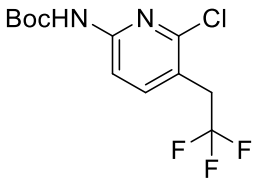
[0592] Una solución de 2,6-dicloro-3-metilpiridina (3,00 g, 18,52 mmol), *2,2'*-Azobis(isobutironitrilo) (300,0 mg, 1,83 mmol) y *N*-bromosuccinimida (3,50 g, 19,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener 2,5 g (56 %) de 3-(bromometil)-2,6-dicloropiridina como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 239,9 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2,6-dicloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridina



[0593] En nitrógeno, una solución de 3-(bromometil)-2,6-dicloropiridina (1,00 g, 4,15 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (1,00 g, 5,21 mmol) y yoduro cuproso (79,05 mg, 0,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 2 h a 110 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con salmuera (20 ml×3). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo (50:1) para obtener 560,0 mg (59 %) de 2,6-dicloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridina como aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 230,0 $[M+H]^+$.

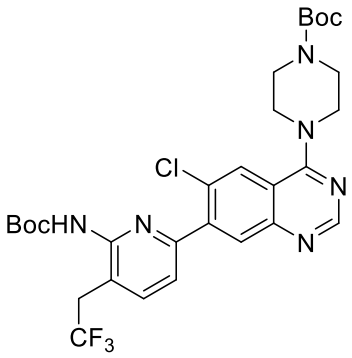
Etapa 3: *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]carbamato



[0594] En nitrógeno, una solución de 2,6-dicloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridina (560,0 mg, 2,44 mmol), *ter*-butil carbamato (570,4 mg, 4,87 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio-aducto de cloroformo (126,0 mg, 0,12 mmol), XantPhos (140,9 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (1,59 g, 4,87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó durante 1 h a 110 °C. Una vez que se completó, la mezcla

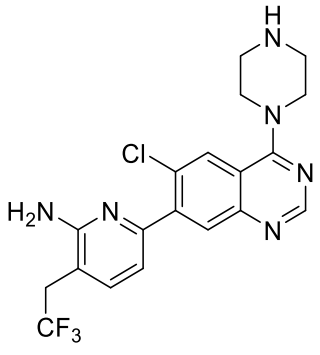
resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (50/1) para obtener 230,0 mg (30 %) de *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]carbamato como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 311,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-(6-[[(*ter*-butoxi)carbonil]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0595] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]carbamato (200,0 mg, 0,64 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (305,6 mg, 0,64 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (49,7 mg, 0,07 mmol) y fluoruro de potasio (112,2 mg, 1,93 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 30 min a 110 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 200,0 mg (50 %) de *ter*-butil 4-[7-(6-[[(*ter*-butoxi)carbonil]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 623,2 $[M+H]^+$.

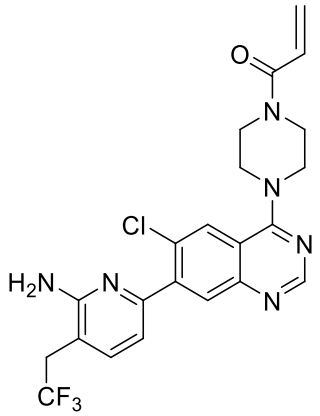
Etapa 5: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina



[0596] Una solución de *ter*-butil 4-[7-(6-[[(*ter*-butoxi)carbonil]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato(100,0 mg, 0,16

mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 100 mg (crudo) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina como aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 423,1 $[M+H]^+$.

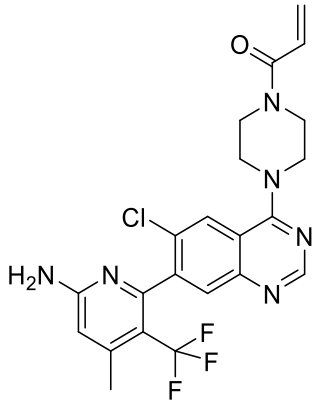
Etapa 6: 1-(4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



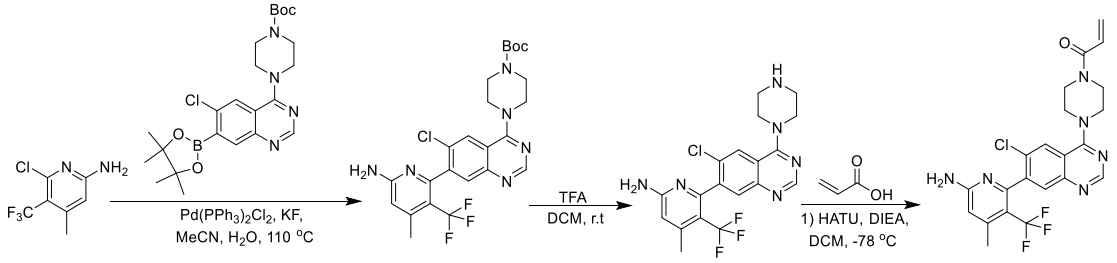
[0597] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (60,0 mg de crudo), ácido prop-2-enoico (10,2 mg, 0,14 mmol), HATU (64,7 mg, 0,17 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina(36,7 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×20 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 22,0 mg (33 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 477,1 $[M+H]^+$.

[0598] **Ejemplo 43**: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (brs, 2H), 3,94-3,85 (m, 8H), 3,34-2,99 (m, 2H).

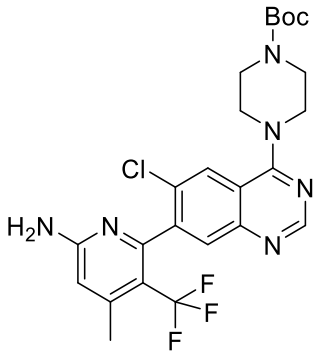
Ejemplo 44: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

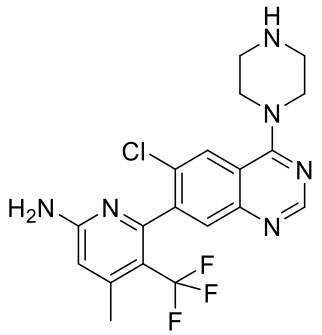


Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



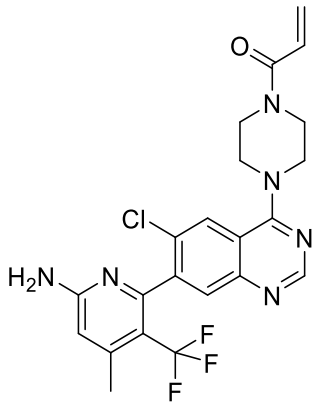
[0599] En nitrógeno, una solución de 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,00 g, 9,50 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (5,40 g, 11,42 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (666,6 mg, 0,95 mmol) y fluoruro de potasio (1,60 g, 28,50 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 30 min a 100 °C. Una vez que se completó, los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 3,1 g (62 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 523,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0600] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (4,00 g, 7,67 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y diclorometano (100 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 4,10 g (crudo) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,70 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 4H), 2,46 (s, 3H) LC-MS (ESI, m/z): 423,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

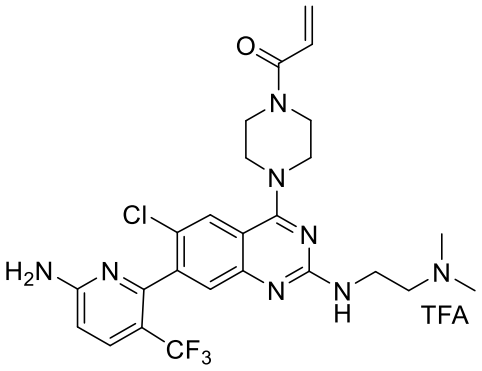


[0601] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,00 g, 7,10 mmol), ácido prop-2-enoico (600,3 mg, 8,33 mmol), HATU (4,10 g, 11,05 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (4,60 g, 35,47 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3×80 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener un producto crudo. Luego, el producto

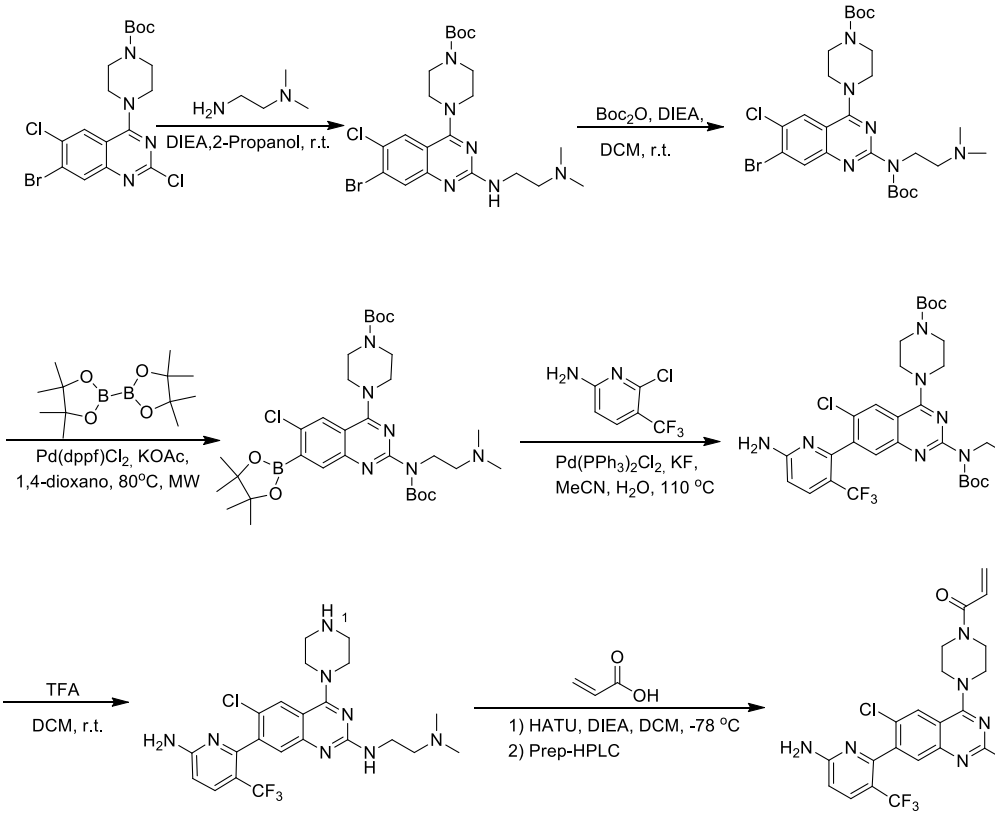
crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo 0-40/0,1 % bicarbonato de amonio en agua) para obtener 2,1 g (62 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 477,1 $[M+H]^+$.

[0602] **Ejemplo 44**: ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 8H), 2,48-2,46 (m, 3H).

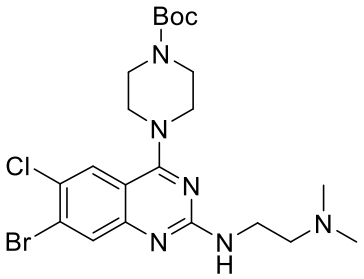
Ejemplo 45: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Sal del ácido trifluoroacético



Vía de síntesis

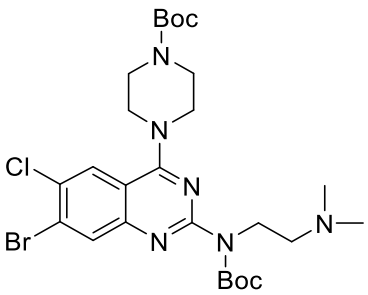


Etapa 1: *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



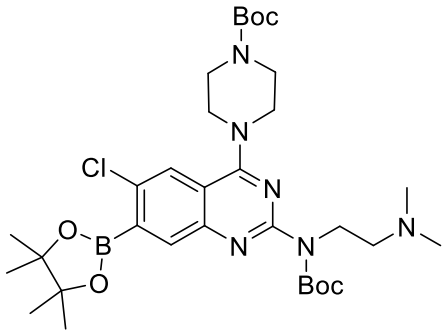
[0603] Una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (4,00 g, 8,65 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,20 g, 17,38 mmol) y (2-aminoetil)dimetilamina (3,80 g, 43,40 mmol) en 2-propanol (10 ml) se agitó durante 3 días a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 2,70 g (crudo) de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 513,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-bromo-2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



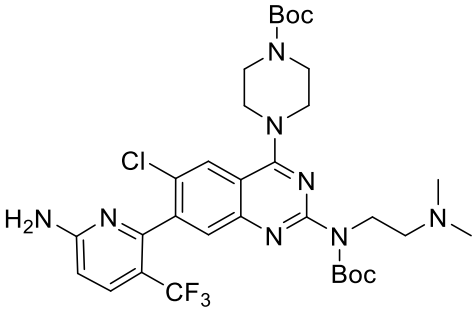
[0604] Una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,70 g de crudo), di-*ter*-butil dicarbonato (1,70 g, 7,88 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,40 g, 10,52 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 1,50 g (46 %) de *ter*-butil 4-(7-bromo-2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 613,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-(2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0605] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,81 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,00 g, 4,08 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)(66,7 mg, 0,09 mmol), acetato de potasio (240,2 mg, 2,45 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se irradió con radiación por microondas durante 2 h a 80 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con salmuera (80 ml×3). Luego la capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta 480 mg (crudo) de *ter*-butil 4-(2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido rojo oscuro. LC-MS (ESI, m/z): 661,4 $[M+H]^+$.

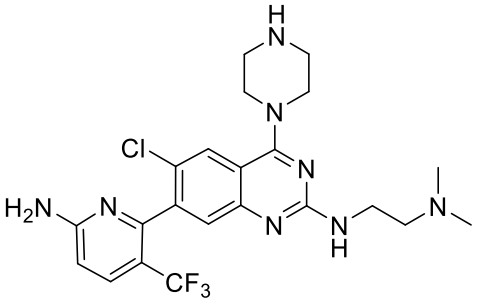
Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0606] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,76 mmol), fluoruro de potasio (88,0 mg, 1,52 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (53,18 mg, 0,08 mmol) y 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (178,0 mg, 0,91 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 60 min a 110 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para obtener 200,0 mg (38 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-

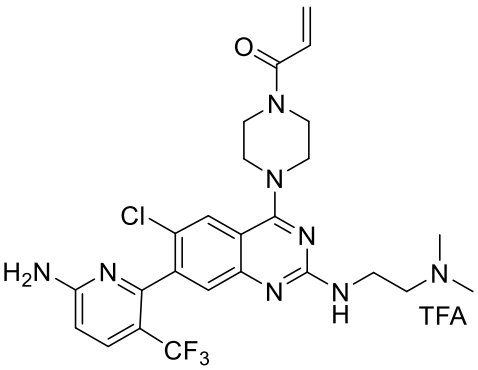
6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido negro. LC-MS (ESI, m/z): 695,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-(6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0607] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-[[(*ter*-butoxi)carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (8 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 200,0 mg (crudo) de 6-(6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. LC-MS (ESI, m/z): 495,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 1-(4-[7-[6-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona; sal de ácido trifluoroacético



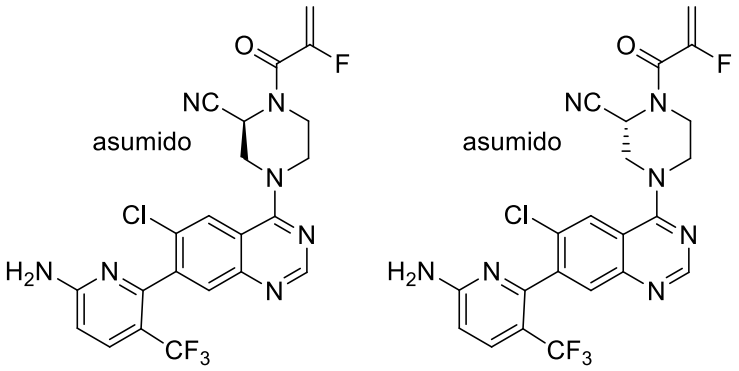
[0608] Una solución de 6-(6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150,0 mg, 0,30 mmol), HATU (138,4 mg, 0,36 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (469,8 mg, 3,63 mmol) y ácido prop-2-enoico (21,9 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la reacción se inactivó mediante agua (60 ml), se extrajo con diclorometano (100 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con

diclorometano/metanol (10/1) para obtener un producto crudo. Luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5um, 19*150mm; Fase móvil A:Agua (0,05 % de TFA), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 % de B a 26 % de B en 7 min; 254/220 nm; Rt: 5,92 min para obtener 22,5 mg (11 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona; ácido trifluoroacético como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 549,2 $[M+H]^+$.

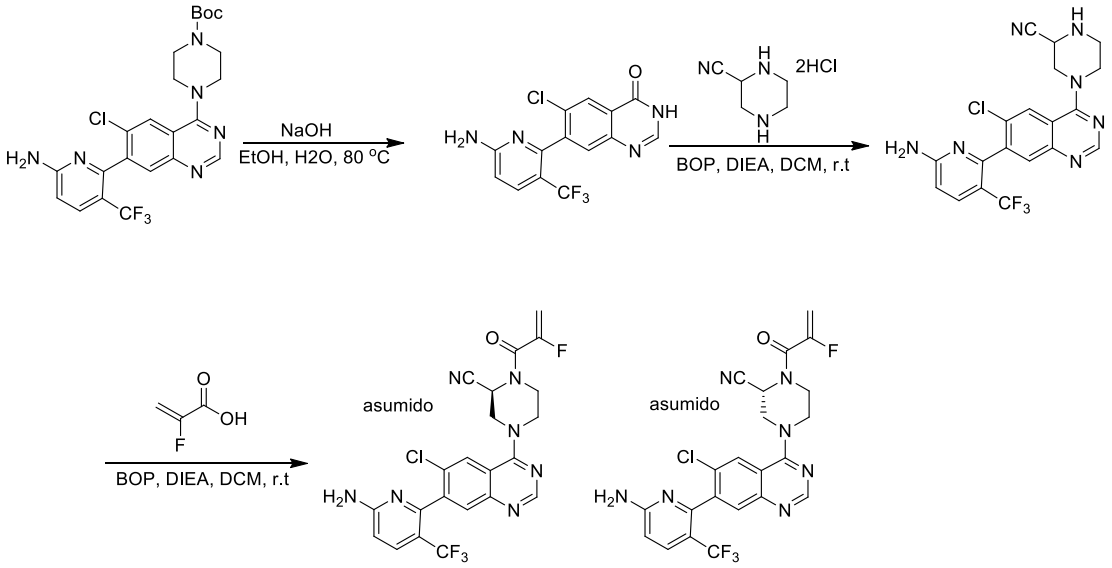
[0609] **Ejemplo 45:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,31 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (brs, 4H), 4,04-3,92 (m, 6H), 3,49 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H).

Ejemplo 46a: (2*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo

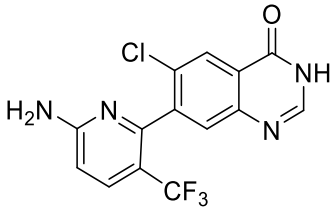
Ejemplo 46b: (2*R*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo



Vía de síntesis

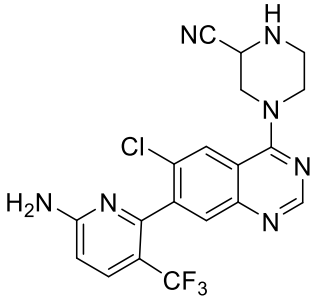


Etapa 1: 7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona



[0610] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,98 mmol) e hidróxido de sodio (80,0 mg, 2,00 mmol) en etanol (10 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. Una vez que se completó, el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 7,0 con ácido clorhídrico en solución de 1,4-dioxano, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para obtener 150,0 mg (45 %) de 7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 341,0 $[M+H]^+$.

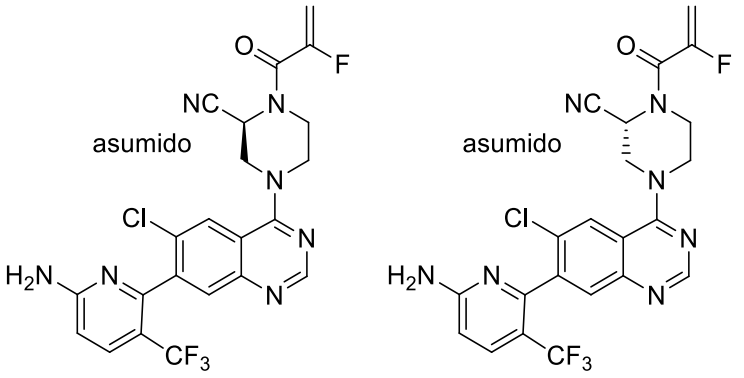
Etapa 2: 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-2-carbonitrilo



[0611] Una solución de piperazin-2-carbonitrilo (94,0 mg, 0,85 mmol), 7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (150,0 mg, 0,44 mmol),

BOP (234,0 mg, 0,53 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró y se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (50 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 70,0 mg (37 %) de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-2-carbonitrilo como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 434,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (2*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo y
(2*R*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo



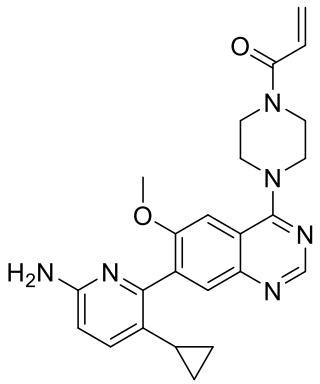
[0612] Una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-2-carbonitrilo (70,0 mg, 0,16 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (15,0 mg, 0,17 mmol), BOP (85,0 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (62,0 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3×30 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para obtener un producto crudo. Luego el producto crudo se preparó mediante HPLC preparativa con la siguiente condición: Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 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. El producto se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-009): 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. Esto generó 5,6 mg (7 %) de (2*S*)-4-[7-[6-

amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo (asumido) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 506,1 $[M+H]^+$ y 6,0 mg (7 %) de (2*R*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-carbonitrilo (asumido) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 506,1 $[M+H]^+$.

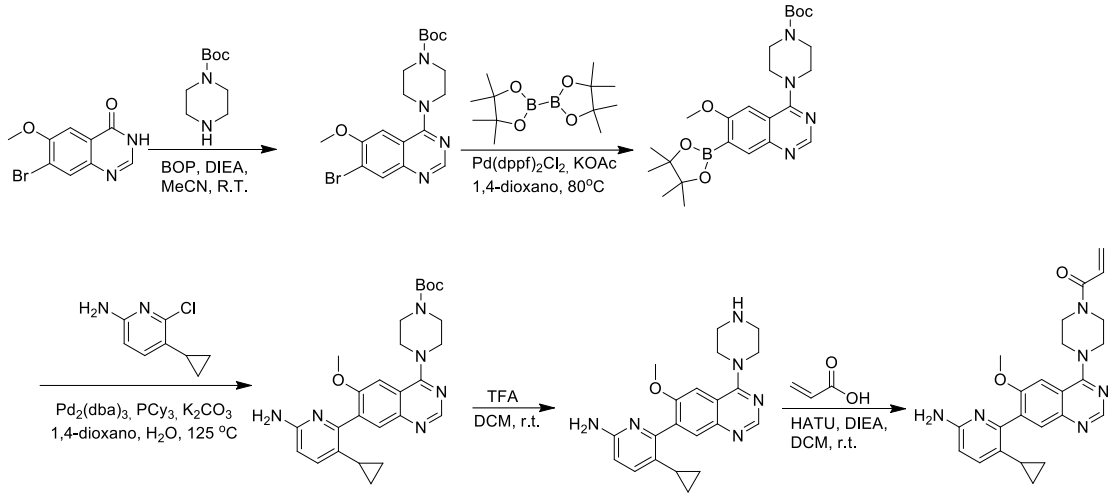
[0613] **Ejemplo 46a:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 5,67 (brs, 1H), 5,55 (dd, *J* = 4,0, 1,3 Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dq, *J* = 14,1, 2,3 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (brs, 1H), 3,72 (ddd, *J* = 13,9, 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H).

[0614] **Ejemplo 46b:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 5,67 (brs, 1H), 5,55 (dd, *J* = 4,0, 1,3 Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dq, *J* = 14,1, 2,3 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (brs, 1H), 3,72 (ddd, *J* = 13,9, 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H).

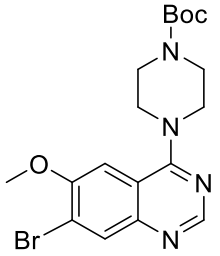
Ejemplo 47: 1-[4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

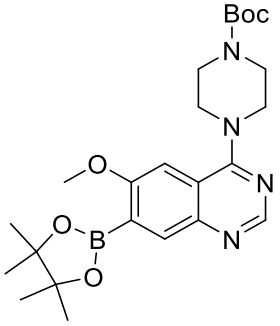


Etapa 1: *ter*-butil 4-(7-bromo-6-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0615] Una solución de 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5,00 g, 19,60 mmol), *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (7,30 g, 39,19 mmol), BOP (17,30 g, 39,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,07 g, 39,23 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se agitó durante 4 h a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1). Esto generó 5,00 g (60 %) de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 506,1 $[M+H]^+$.

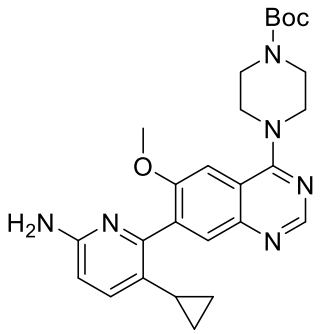
Etapa 2: *ter*-butil 4-[6-metoxi-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0616] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-metoxiquinazolin-4-

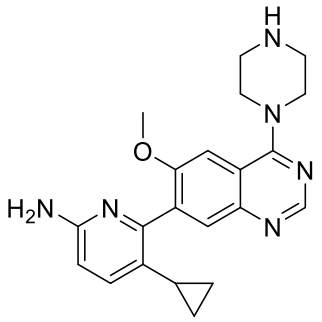
il)piperazin-1-carboxilato (2,00 g, 4,73 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,80 g, 18,90 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (139,3 mg, 0,24 mmol), acetato de potasio (927,4 mg, 9,45 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1). Esto generó 700,0 mg (31 %) de *ter*-butil 4-[6-metoxi-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 471,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



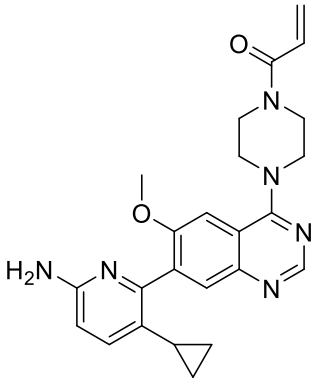
[0617] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-metoxi-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,43 mmol), 6-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-amina (71,6 mg, 0,43 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,5 mg, 0,02 mmol), triciclohexil fosfina(12,0 mg, 0,04 mmol) y carbonato de potasio (117,5 mg, 0,85 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml)se agitó durante 30 min a 110 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1). Esto generó 100,0 mg (49 %) de *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como aceite blancuzco. LC-MS (ESI, m/z): 477,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 5-ciclopropil-6-[6-metoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]piridin-2-amina



[0618] Una solución de *ter*-butil 4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (100,0 mg, 0,21 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. Una vez que se completó, la mezcla resultante se concentró al vacío. Esto generó 100 mg (crudo) de 5-ciclopropil-6-[6-metoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]piridin-2-amina como aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 377,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 1-[4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

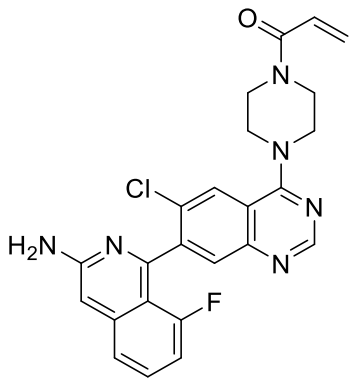


[0619] Una solución de 5-ciclopropil-6-[6-metoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]piridin-2-amina (50,0 mg, 0,13 mmol), ácido prop-2-enoico (10,0 mg, 0,14 mmol), HATU (60,6 mg, 0,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (20,6 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 1 h a -78 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con (1 ml) y se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1). Esto generó 19,6 mg (34 %) de 1-[4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 431,2 $[M+H]^+$.

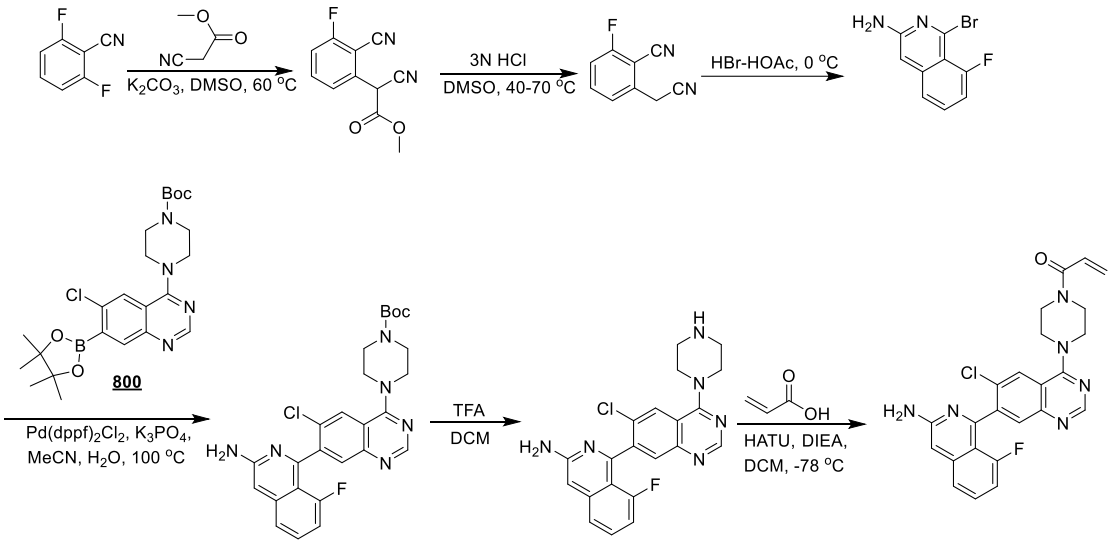
[0620] **Ejemplo 47:** ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,77 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (brs, 2H), 3,92-3,78 (m, 11H),

1,65-1,55 (m, 1H), 0,69-0,66 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H).

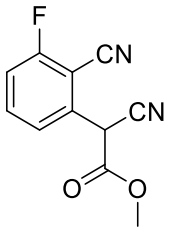
Ejemplo 48 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

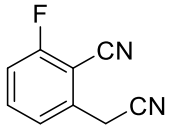


Etapa 1: metil 2-ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenil)acetato



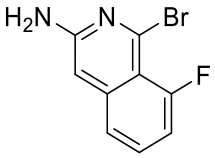
[0621] Una solución de 2,6-difluorobenzonitrilo (10,00 g, 71,89 mmol), metil 2-cianoacetato (7,50 g, 75,69 mmol) y carbonato de potasio (20,00 g, 144,71 mmol) en DMSO (50 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (100 ml). Los sólidos se recolectaron mediante filtración. Esto generó 11,5 g (73 %) de metil 2-ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenil)acetato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 219,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2-(cianometil)-6-fluorobenzonitrilo



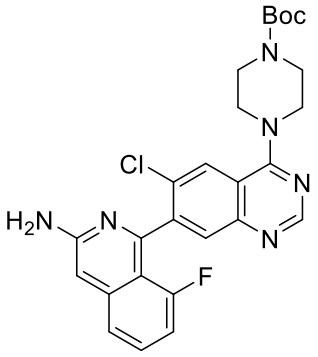
[0622] Una solución de metil 2-ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenil)acetato (1,00 g, 4,58 mmol) en DMSO (8 ml) y solución de cloruro de hidrógeno (6M) (2 ml) se agitó durante 12 horas a 70 °C. Una vez que se completó, el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 9,0 con solución de carbonato de sodio. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. Esto generó 700,0 mg (95 %) de 2-(cianometil)-6-fluorobenzonitrilo como un sólido gris. LC-MS (ESI, m/z): 161,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina



[0623] Una solución de 2-(cianometil)-6-fluorobenzonitrilo (3,00 g, 18,73 mmol) en HBr/ AcOH(40 %) (15 ml) se agitó durante 30 min a 0 °C. Una vez que se completó, el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8,0 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. Esto generó 1,70 g (38 %) de 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 241,0 $[M+H]^+$.

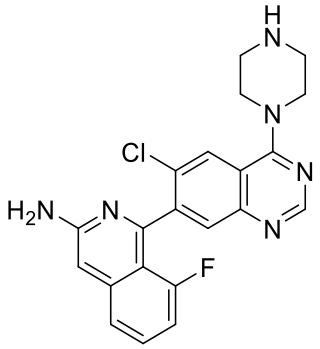
Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0624] Una suspensión de 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,2 g, 2,48 mmol), 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina (600,0 mg, 2,49 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (183,0 mg, 0,25 mmol) y K_3PO_4 (1,00 g, 4,71 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml) se agitó durante 60 min a 100 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró y se diluyó con acetato de

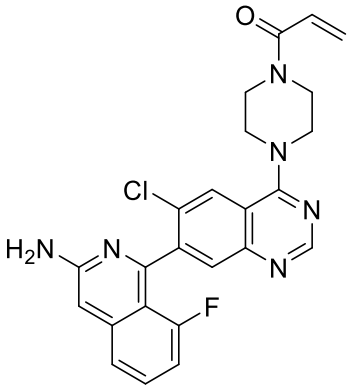
etilo (250 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener 200,0 mg (9 %) de *ter*-butil 4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido marrón. LC-MS (ESI, m/z): 509,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-8-fluoroisoquinolin-3-amina



[0625] Una solución de *ter*-butil 4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,39 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (6 ml) se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. Esto generó 300 mg (crudo) de 1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-8-fluoroisoquinolin-3-amina como aceite marrón. LC-MS (ESI, m/z): 409,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

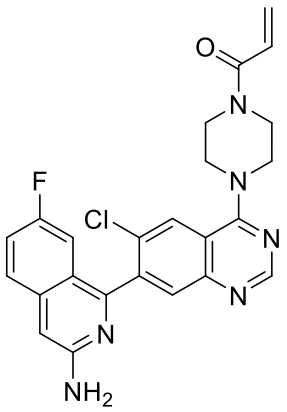


[0626] Una solución de 1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-8-fluoroisoquinolin-3-amina (100,0 mg de crudo), ácido prop-2-enoico (53,0 mg, 0,73 mmol), HATU (109,0 mg, 0,29 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (155,0 mg, 1,20 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El

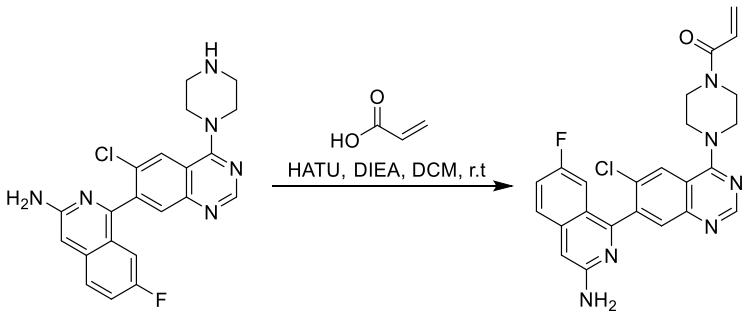
residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; Fase móvil A:Agua/0,05 % de TFA, Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 30 %B a 70 %B en 10 min; 254nm. Esto generó 9,1 mg (8 %) de 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 463,1 $[M+H]^+$.

[0627] **Ejemplo 48:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,69 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 6,89-6,76 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,88 (brs, 6H), 3,79 (brs, 2H).

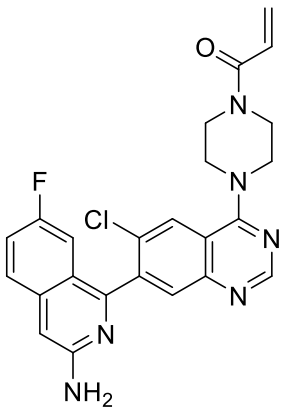
Ejemplo 49: 1-[4-[7-(3-amino-7-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



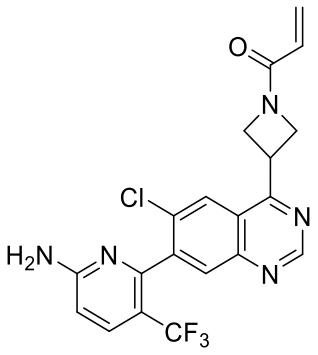
Etapa 1: 1-[4-[7-(3-amino-7-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



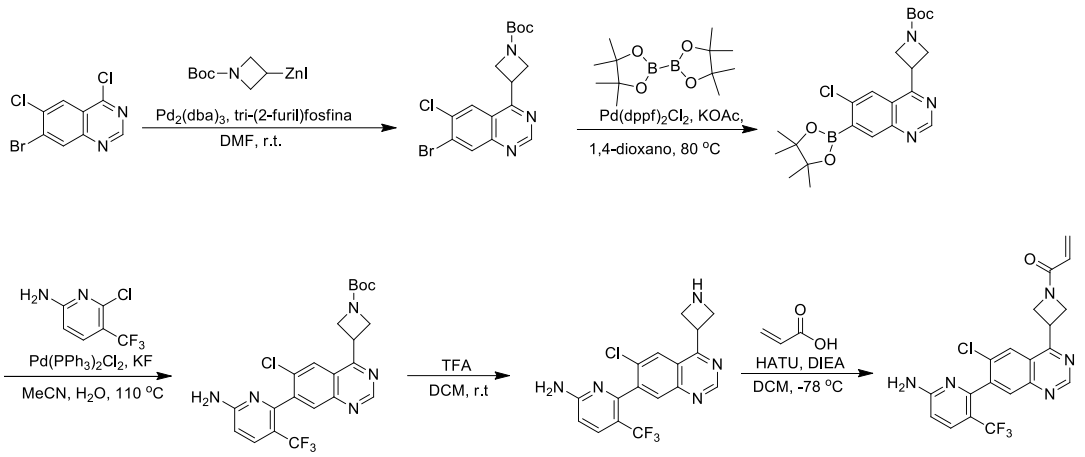
[0628] Una solución de 1-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-7-fluoroisoquinolin-3-amina (100,0 mg, 0,24 mmol), HATU (111,6 mg, 0,29 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (63,2 mg, 0,49 mmol) y ácido prop-2-enoico (17,6 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; Fase móvil A:Agua/0,05 % de TFA, Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: 30 %B a 70 %B en 10 min; 254nm. Esto generó 3,8 mg (3 %) de 1-[4-[7-(3-amino-7-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 463,1 $[M+H]^+$.

[0629] **Ejemplo 49:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,96-3,93(m, 4H).

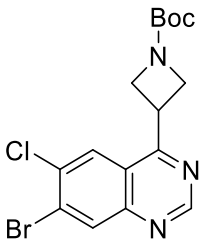
Ejemplo 50: 1-(3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

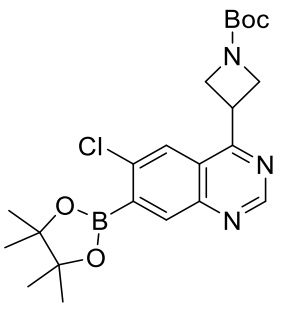


Etapa 1: *ter*-butil 3-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)azetidina-1-carboxilato



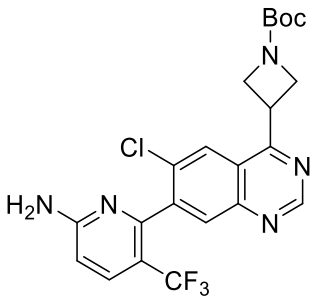
[0630] En nitrógeno, una solución de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (6,00 g, 21,59 mmol), [1-[(*ter*-butoxi)carbonil]azetidin-3-il](yodo)zinc (30 ml, 15,49 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio-aducto de cloroformo (998,0 mg, 0,96 mmol) y tri-2-furilfosfina (500,0 mg, 2,15 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (30 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3), se lavó con salmuera (100 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para obtener 3,3 g (42 %) de *ter*-butil 3-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)azetidina-1-carboxilato como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 398,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 3-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]azetidina-1-carboxilato



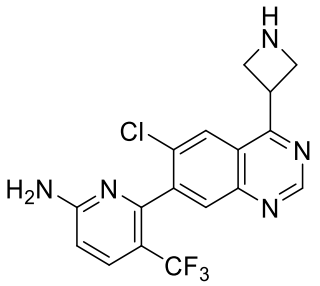
[0631] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 3-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)azetidina-1-carboxilato (2,00 g, 5,02 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (400,6 mg, 0,55 mmol), acetato de potasio (1,48 g, 15,08 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,88 g, 15,28 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (150 ml). Luego de la filtración, el filtrado se recolectó, se concentró al vacío, se lavó con éter de petróleo (10 ml×3). Esto generó 1,4 g (crudo) de *ter*-butil 3-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]azetidina-1-carboxilato como un sólido marrón. LC-MS (ESI, m/z): 446,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]azetidina-1-carboxilato



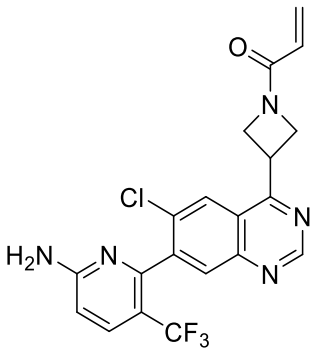
[0632] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 3-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]azetidina-1-carboxilato (1,40 g, 3,14 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (220,5 mg, 0,31 mmol), fluoruro de potasio (380,0 mg, 6,54 mmol) y 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (620,0 mg, 3,15 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 60 min a 110 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1). Esto generó 600,0 mg (40 %) de *ter*-butil 3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]azetidina-1-carboxilato como un sólido rojo oscuro. LC-MS (ESI, m/z): 480,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-[4-(azetidin-3-il)-6-cloroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0633] Una solución de *ter*-butil 3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]azetidina-1-carboxilato (300,0 mg, 0,63 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (15 ml) se agitó durante 20 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. Esto generó 320 mg (crudo) de 6-[4-(azetidin-3-il)-6-cloroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido rojo oscuro. LC-MS (ESI, m/z): 380,1 $[M+H]^+$.

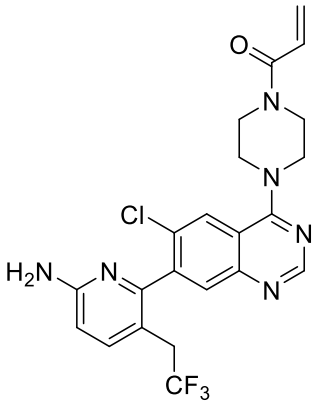
Etapa 5: 1-(3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



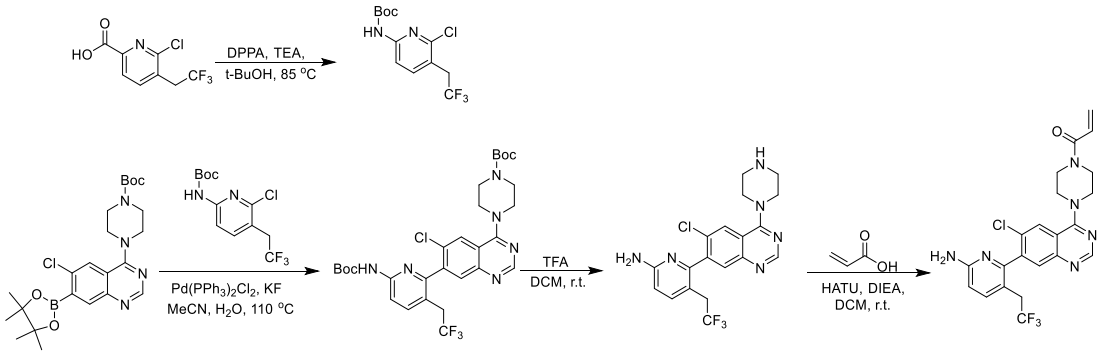
[0634] Una solución de 6-[4-(azetidin-3-il)-6-cloroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (300,0 mg, 0,79 mmol), HATU (300,8 mg, 0,79 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (408,4 mg, 3,16 mmol) y ácido prop-2-enoico (57,0 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 60 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1). Luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm, 5um; Fase móvil A:Agua (10MMOL/L de NH4HCO3), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: 20 % de B a 50 % de B en 7 min; 254/220 nm; Rt: 6,62 min para obtener 141,2 mg (41 %) de 1-(3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 434,1 $[M+H]^+$.

[0635] **Ejemplo 50:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 9,33 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,29 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (ddd, *J* = 10,2, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H).

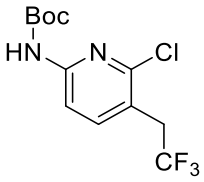
Ejemplo 51: 1-[4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

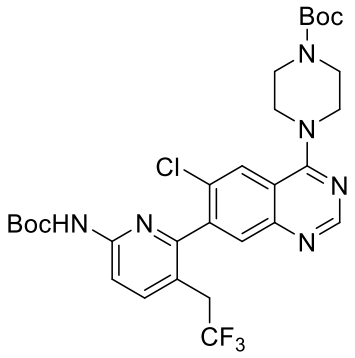


Etapa 1: *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]carbamato



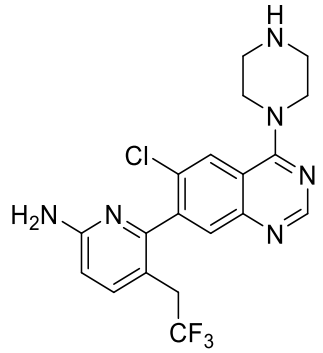
[0636] Una solución de ácido 6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxílico (300,0 mg, 1,25 mmol), difenilfosforil azida (0,27 ml, 1,25 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,25 mmol) en 2-metil-1-propanol (10 ml) se agitó a 85 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (90/10) para obtener *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]carbamato (100,0 mg,0,32 mmol, 25,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 311,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-[7-[6-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0637] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (183,4 mg, 0,39 mmol), *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]carbamato (100,0 mg, 0,32 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (22,7 mg, 0,03 mmol) y fluoruro de potasio (56,0 mg, 0,97 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 110 °C durante 20 min. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), 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 (95/5) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (80 mg, 0,13 mmol, 39,9 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 623,1 $[M+H]^+$.

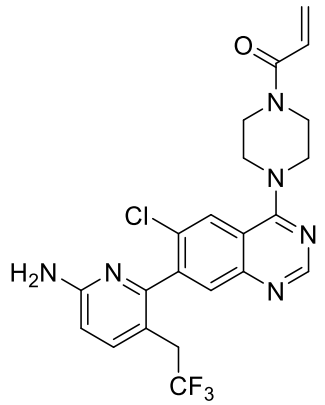
Etapa 3: 6-(6-cloro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina



[0638] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (50,0 mg, 0,08 mmol) en TFA (2 ml) y diclorometano(10 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI, m/z): 423,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-

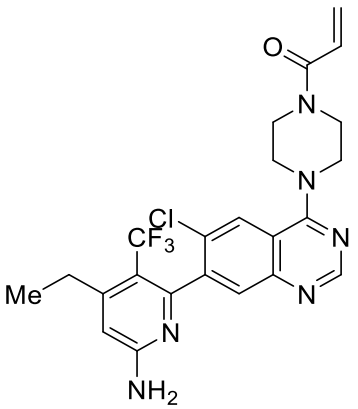
1-il]prop-2-en-1-ona



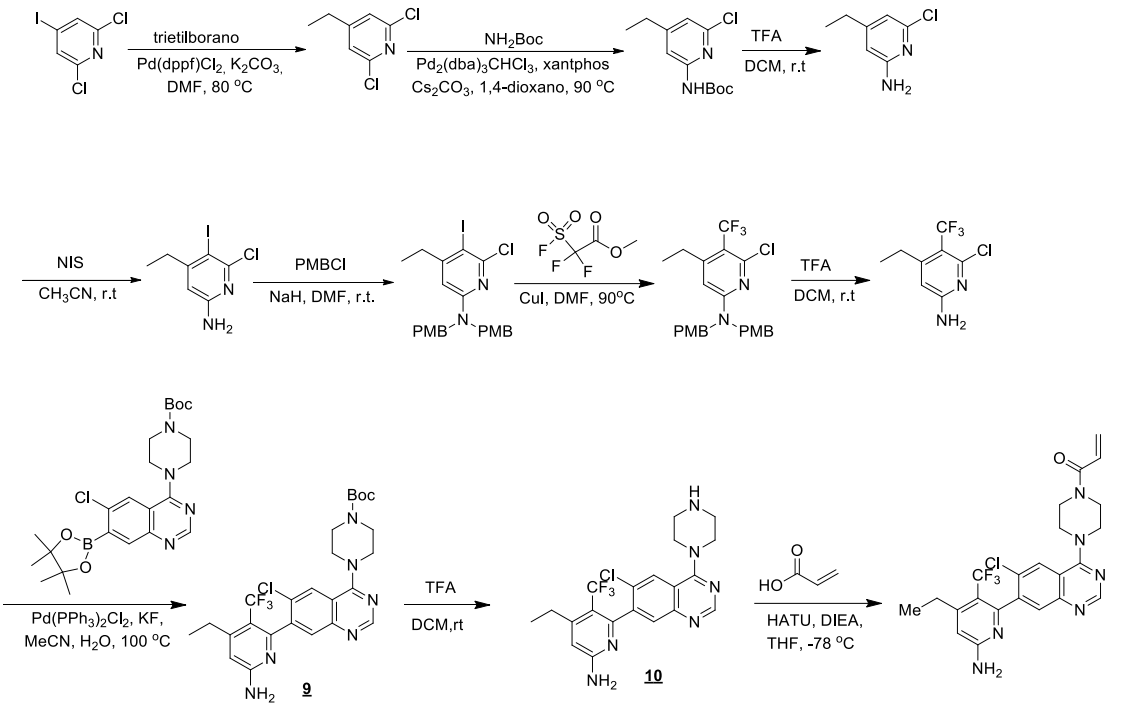
[0639] Una solución de 6-(6-cloro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,12 mmol), ácido acrílico (8,5 mg, 0,12 mmol), HATU (54,0 mg, 0,14 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (22,9 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a -78 °C durante 30 min. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), 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 (95/5) para obtener 1-[4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (7,6 mg, 13,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 477,1 $[M+H]^+$.

[0640] **Ejemplo 51**: ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 1H).

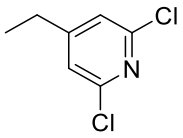
Ejemplo 52: 1-[4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

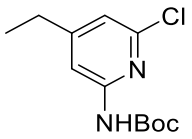


Etapa 1: 2,6-dicloro-4-etilpiridina



[0641] En nitrógeno, una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (10,00 g, 36,51 mmol), trietilborano (36,0 ml, 36,00 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (2,67 g, 3,65 mmol) y carbonato de potasio (10,00 g, 72,36 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (80 ml) se agitó durante 60 min a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (150 ml×3), se lavó con salmuera (150 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (3/97) para obtener 6,3 g (98 %) de 2,6-dicloro-4-etilpiridina como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 176,0 $[M+H]^+$.

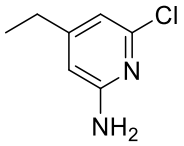
Etapa 2: *ter*-butil N-(6-cloro-4-etilpiridin-2-il)carbamato



[0642] Una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridina (3,00 g, 17,04 mmol), *ter*-butil carbamato (2,20 g, 18,78 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio-aducto de cloroformo (880,0 mg, 0,85 mmol), XantPhos (985,0 mg, 1,70 mmol) y carbonato de cesio (11,00 g, 33,76 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó durante 60 min a 90 °C.

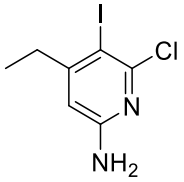
Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto generó 3,3 g (69 %) de *ter*-butil *N*-(6-cloro-4-etilpiridin-2-il)carbamato como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 257,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-cloro-4-etilpiridin-2-amina



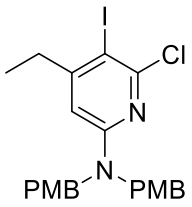
[0643] Una solución de *ter*-butil *N*-(6-cloro-4-etilpiridin-2-il)carbamato (3,00 g, 11,68 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y diclorometano (70 ml) se agitó durante 60 min a 25°C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua (30 ml), el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 7,0 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para obtener 1,52 g (83 %) de 6-cloro-4-etilpiridin-2-amina como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 157,0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-cloro-4-etil-5-yodopiridin-2-amina



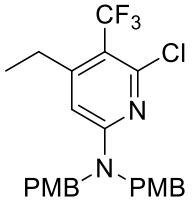
[0644] Una solución de 6-cloro-4-etilpiridin-2-amina (1,50 g, 9,58 mmol) y NIS (2,16 g, 9,60 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para obtener 1,73 g (64 %) de 6-cloro-4-etil-5-yodopiridin-2-amina como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 282,9 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-cloro-4-etil-5-yodo-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina



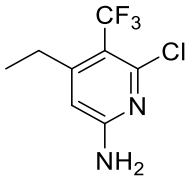
[0645] Una solución de 6-cloro-4-etil-5-yodopiridin-2-amina (1,05 g, 3,72 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,75 g, 11,17 mmol) e hidruro de sodio (270,0 mg, 11,25 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (15,00 ml) se agitó durante 60 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para obtener 1,10 g (57 %) de 6-cloro-4-etil-5-yodo-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 523,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 6-cloro-4-etil-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0646] Una solución de 6-cloro-4-etil-5-yodo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina(1,20 g, 2,30 mmol), yoduro de cobre(I)(0,87 g, 4,60 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato(0,58 ml, 4,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para obtener 0,70 g (70 %) de 6-cloro-4-etil-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. LC-MS (ESI, m/z): 465,1 [M+H]

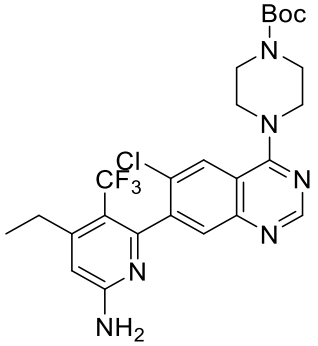
Etapa 7: 6-cloro-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0647] Una solución de 6-cloro-4-etil-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,20 g, 2,58 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido

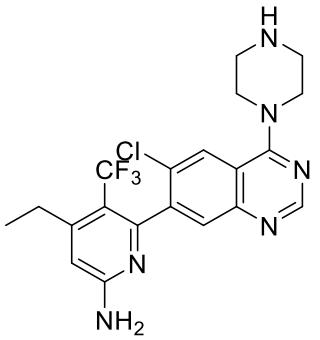
trifluoroacético (10 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml), el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3), se lavó con salmuera (80 ml×3), 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 (1/10) para obtener 0,59 g (89,6 %) de 6-cloro-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. LC-MS (ESI, m/z): 225,0 $[M+H]^+$.

Etapa 8: *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



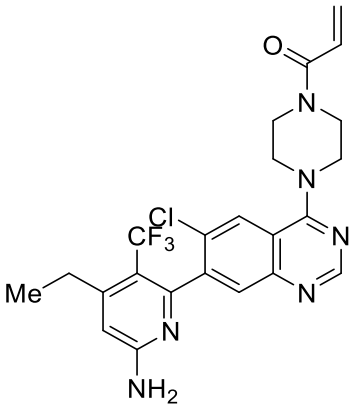
[0648] En nitrógeno, una solución de 6-cloro-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (560,0 mg, 2,49 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (1,42 g, 2,99 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (175,5 mg, 0,25 mmol) y fluoruro de potasio (289,7 mg, 4,99 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), 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 (1/20) para obtener 250,0 mg (18,7 %) *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato. LC-MS (ESI, m/z): 537,2 $[M+H]^+$.

Etapa 9: 6-(6-cloro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0649] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (250,0 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml), el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3), se lavó con salmuera (80 ml×3), 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 (1/5) para obtener 142,0 mg (70 %) de 6-(6-cloro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. LC-MS (ESI, m/z): 437,1 $[M+H]^+$.

Etapa 10: 1-[4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

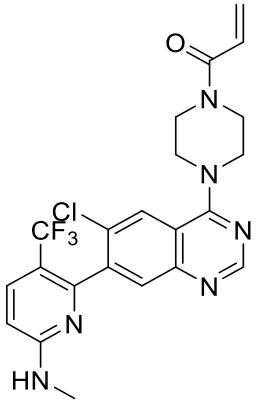


[0650] Una solución de 6-(6-cloro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (211,0 mg, 0,48 mmol), ácido acrílico (0,05 ml, 0,72 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,74mmol) y HATU (220,4 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (7 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), 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

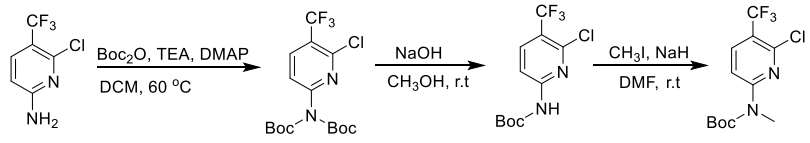
diclorometano/metanol (10/1) para obtener 48,4 mg (20,1 %) de 1-[4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona. LC-MS (ESI, m/z): 491,1 $[M+H]^+$.

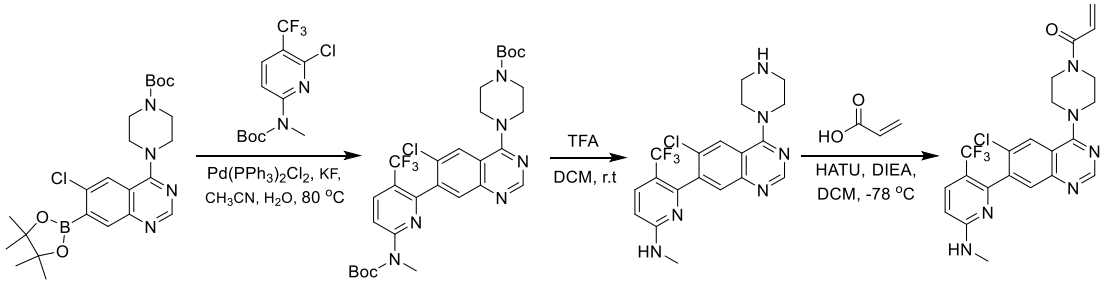
[0651] **Ejemplo 52:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$, *ppm*) δ 8,67 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88-6,81 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (brs, 7H), 3,78 (brs, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 53: 1-(4-[6-cloro-7-[6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

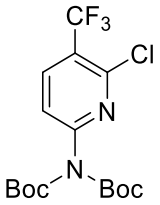


Vía de síntesis



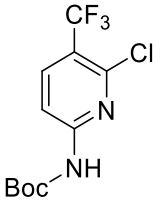


Etapa 1: *ter*-butil *N*-[(*ter*-butoxi)carbonil]-*N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato



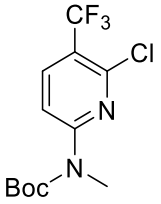
[0652] Una solución de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina(1,04 g, 5,29 mmol), di-*ter*-butil dicarbonato (2,30 g, 10,54 mmol), trietilamina (1,55 g, 15,32 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (70 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó durante 120 min a 60 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/ acetato de etilo (0~20 %) para obtener 1,37 g (65 %) de *ter*-butil *N*-[(*ter*-butoxi)carbonil]-*N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 397,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato



[0653] Una solución de *ter*-butil *N*-[(*ter*-butoxi)carbonil]-*N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato (1,37 g, 3,45 mmol) e hidróxido de sodio (848,0 mg, 21,20 mmol) en agua (7 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) se agitó durante 120 min a 70 °C. Una vez que se completó, el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 7,0 con HCl/1,4-dioxano, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/ acetato de etilo (0~30 %) para obtener 523,0 mg (70 %) de *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 297,1 $[M+H]^+$.

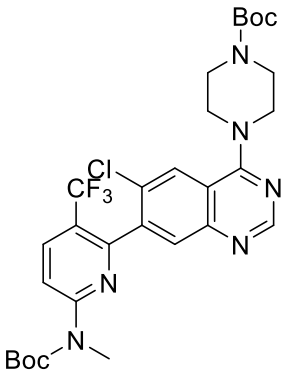
Etapa 3: *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-metilcarbamato



[0654] A una solución de *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato (1,00 g, 3,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (11 ml), se agregó hidruro de sodio (206,0 mg, 8,58 mmol), se agitó durante 5 min a 0 °C. Luego se agregó yodometano (1,00 g, 7,04 mmol) y se agitó durante 30 min a 0 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con (80 ml×3), se lavó con (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al

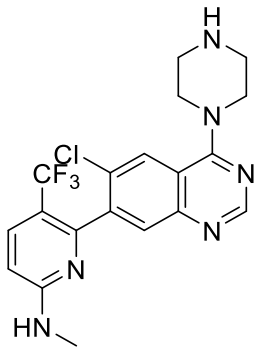
vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/ acetato de etilo (0~30 %) para obtener 1,00 g (95 %) de *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-metilcarbamato como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 311,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-(6-[[(*ter*-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0655] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-metilcarbamato (200,0 mg, 0,64 mmol), *ter*-butil 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (360,0 mg, 0,76 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (45,0 mg, 0,064 mmol) y fluoruro de potasio (120,0 mg, 2,07 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,6 ml) se agitó durante 30 min a 80 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (0~10 %) para obtener 380 mg (95 %) de *ter*-butil 4-[7-(6-[[(*ter*-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 623,2 $[M+H]^+$.

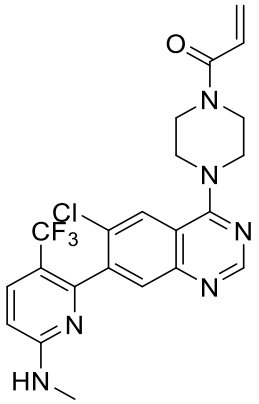
Etapa 5: 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0656] Una solución de *ter*-butil 4-[7-(6-[[(*ter*-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-

(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (380,0 mg, 0,61 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío para obtener 450,0 mg (crudo) de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como aceite marrón. LC-MS (ESI, m/z): 523,2 $[M+H]^+$.

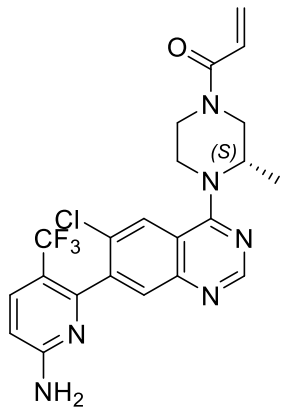
Etapa 6: 1-(4-[6-cloro-7-[6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



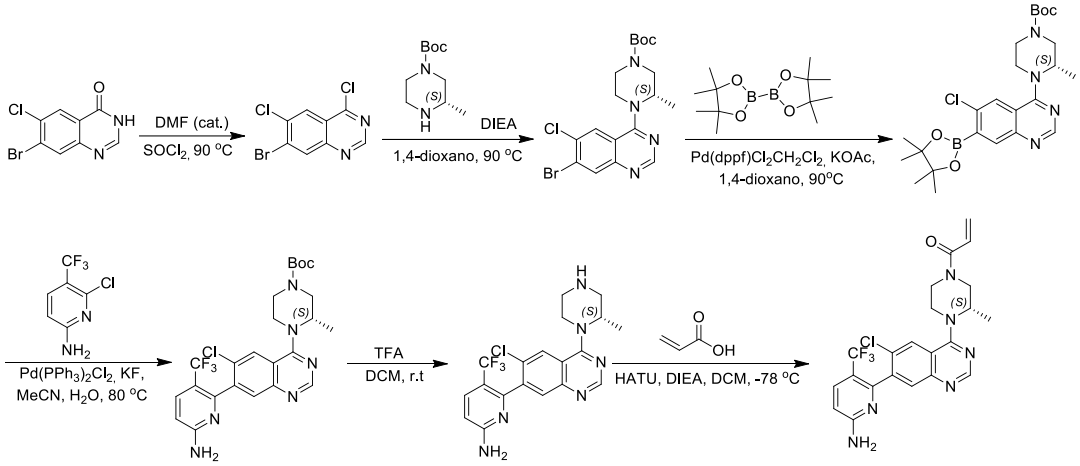
[0657] Una solución de 6-[6-cloro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (420,0 mg, 0,99 mmol), ácido prop-2-enoico (97,0 mg, 1,35 mmol), HATU (410,0 mg, 1,08 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1 ml, 6,05 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (0~10 %) para obtener 40,1 mg (8 %) de 1-(4-[6-cloro-7-[6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido. LC-MS (ESI, m/z): 477,1 $[M+H]^+$.

[0658] **Ejemplo 53:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,96-3,91 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

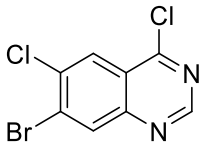
Ejemplo 54: 1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

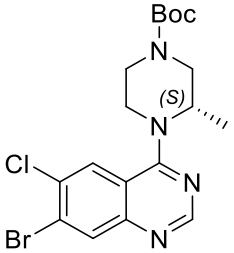


Etapa 1: 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina



[0659] A una solución de 7-bromo-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona(10,00 g, 38,54 mmol) en cloruro de tionilo (40 ml), se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (0,2 ml) y se agitó durante 3 h a 90 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío. Esto generó 11,00 g (crudo) de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 276,9 $[M+H]^+$.

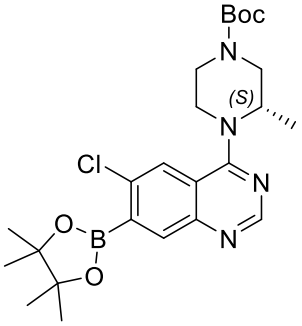
Etapa 2: *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0660] Una solución de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (10,00 g, 35,98 mmol), *ter*-

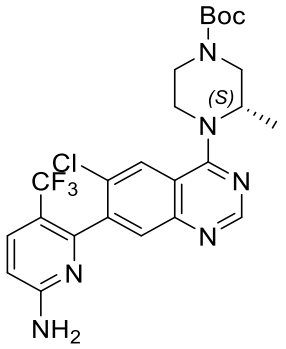
butil (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (10,90 g, 54,424 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (9,3 g, 71,96 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó durante 1 h a 90 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), 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 10,00 g (63 %) de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 441,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil (3*S*)-4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato



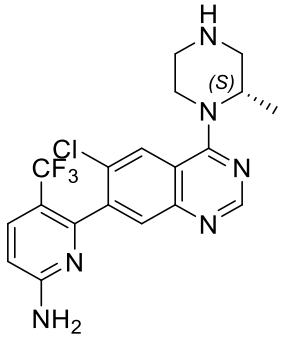
En nitrógeno, una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,00 g, 2,26 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,73 g, 6,81 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (186,0 mg, 0,23 mmol) y acetato de potasio (450 mg, 4,585 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó durante 1 h a 90 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en fase inversa con agua:acetonitrilo (5 %~60 %). Esto generó 1,2 g (36 %) de *ter*-butil (3S)-4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 489,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil (3S)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0661] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato (800,0 mg, 1,64 mmol), 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (257,0 mg, 1,31 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (115,0 mg, 0,16 mmol) y fluoruro de potasio (190,0 mg, 3,27 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 1 h a 110 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1/20) para obtener 80,0 mg (9 %) de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 523,2 $[M+H]^+$.

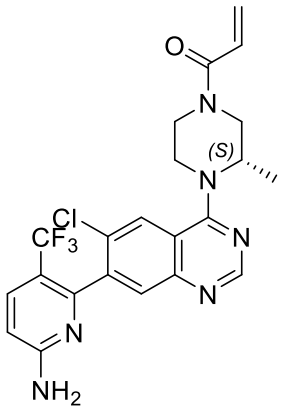
Etapa 5: 6-[6-cloro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0662] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato (100,0 mg, 0,19 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (3 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml), el pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto generó 90 mg (crudo) de 6-[6-cloro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-

amina como un sólido gris. LC-MS (ESI, m/z): 423,1 $[M+H]^+$.

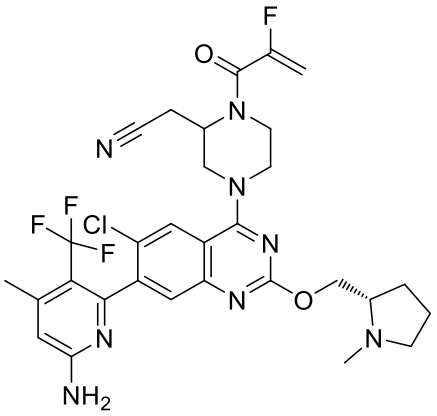
Etapa 6: 1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



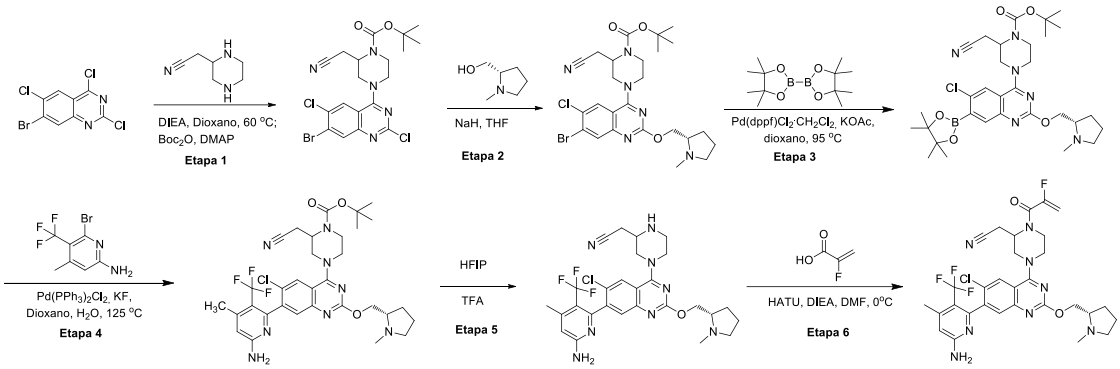
[0663] Una solución de 6-[6-cloro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200,0 mg, 0,47 mmol), ácido prop-2-enoico (41,0 mg, 0,57 mmol), HATU (270,0 mg, 0,71 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (122,0 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 30 min a -78 °C. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1). El producto se preparó mediante HPLC preparativa con la siguiente condición: Columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 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. Esto generó 30,5 mg (14 %) de 1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 477,1 $[M+H]^+$.

[0664] **Ejemplo 54:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,92-6,80 (m, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,9, 5,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 4,59-4,41 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

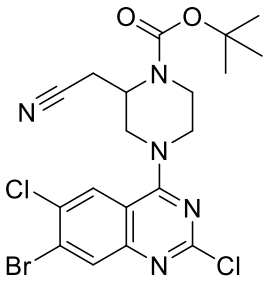
Ejemplo 55: 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo



Vía de síntesis



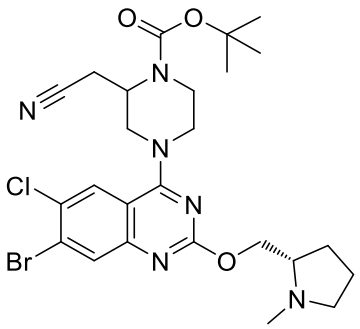
Etapa 1: ter-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0665] A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinazolina (536,5 mg, 1,67 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 ml, 6,00 mmol) y 2-piperazin-2-ilacetonitrilo diclorhidrato (300 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., luego se agregó 4-dimetilaminopiridina (37,5 mg, 0,303 mmol) y di-ter-butil dicarbonato (1022 mg, 4,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 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 ter-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-2-

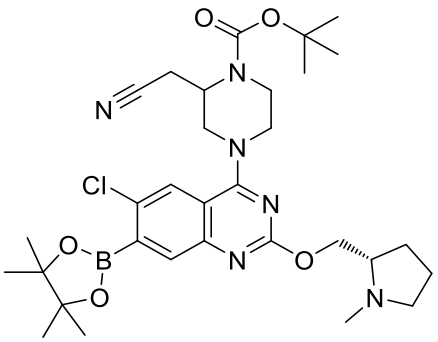
(cianometil)piperazin-1-carboxilato (562 mg, 74 %). LCMS (ESI, m/z): 501,9 $[M+H]^+$.

Etapa 2: ter-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0666] A una solución de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol (0,334 ml, 2,70 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) se agregó hidruro de sodio (60 % en masa) en aceite (108 mg, 2,70 mmol) a temperatura ambiente, luego se agitó durante 20 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó una solución de ter-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (450 mg, 0,90 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. 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-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (224 mg, 43 %). LCMS (ESI, m/z): 579,1 $[M+H]^+$.

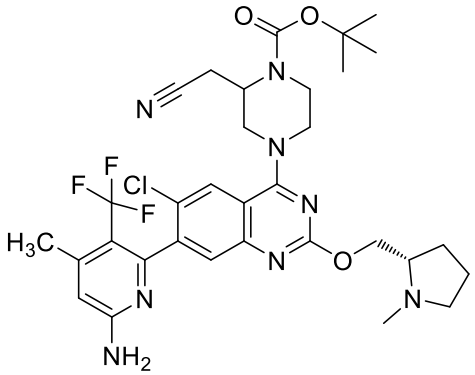
Etapa 3: ter-butil 4-(6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0667] A una solución de ter-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (220 mg, 0,379 mmol) y bis(pinacolato)diboro (147mg, 0,570 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml), se agregaron acetato de potasio (55,9 mg, 0,570 mmol) y complejo de [1,1'-

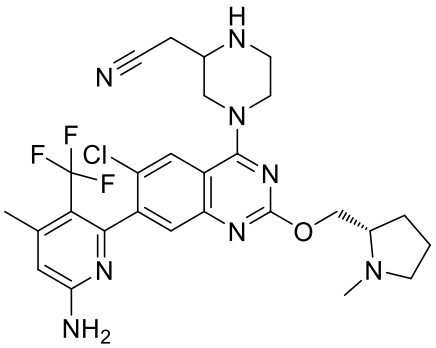
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (28,0 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, luego se calentó a 95 °C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para obtener ter-butil 4-(6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. LCMS (ESI, m/z): 545,1 $[M+H]^+$ (LCMS muestra una masa de ácido borónico).

Etapa 4: ter-butil 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



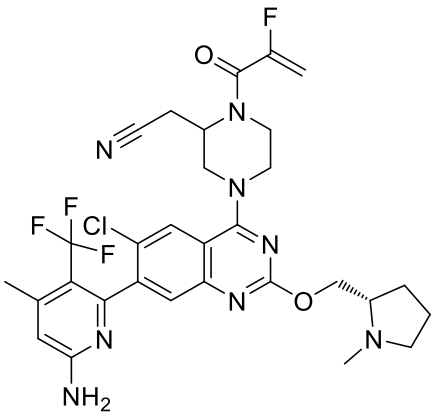
[0668] Una suspensión de ter-butil 4-(6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (240 mg, 0,383 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (195,0 mg, 0,766 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (27,0 mg, 0,038 mmol), fluoruro de potasio (223 mg, 3,83 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) y agua (3,5 ml) se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 125 °C durante 25 minutos. La reacción se filtró a través de Celite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (que se eluyó con MeOH/DCM) para obtener ter-butil 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (112 mg, 43 %). LCMS (ESI, m/z): 675,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0669] Una solución de ter-butil 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (112 mg, 0,166 mmol) en 5 % de ácido trifluoroacético en hexafluoroisopropanol (2,509 ml, 1,66 mmol) se agitó a r.t. durante 4 horas. 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 HPLC para obtener 2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (50 mg, 52 %). LCMS (ESI, m/z): 575,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo

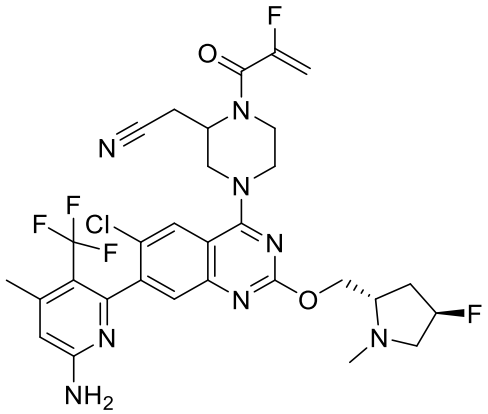


[0670] A una solución de 2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (60 mg, 0,10 mmol), 2-fluoroprop-2-enoiloxisodio (14 mg, 0,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), se agregó HATU (83,5 mg, 0,21 mmol) a 0 °C y se agitó durante 20 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

purificó mediante HPLC FA 5-50 % 15min para obtener 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo (34 mg, 50 %).

[0671] **Ejemplo 55:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,48 – 5,18 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,36 (dt, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 4,11 (qd, J = 10,4, 9,0, 6,0 Hz, 3H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,40 – 2,34 (m, 6H), 2,23 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,67 (tdd, J = 16,1, 9,6, 4,8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 647,3 $[M+H]^+$.

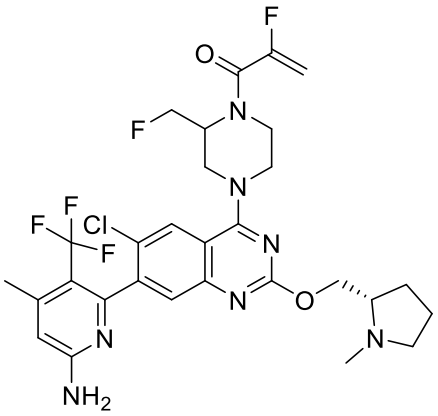
Ejemplo 56: 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo



[0672] El Ejemplo 56 se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el Ejemplo 55, excepto que en la Etapa 2 del Ejemplo 56 se usó ((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol en lugar de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol como el reactivo alternativo.

[0673] **Ejemplo 56:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 18,0, 4,1 Hz, 1H), 5,37 – 5,08 (m, 2H), 4,39 (ddd, J = 11,5, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 4,15 (ddq, J = 24,9, 12,6, 5,3 Hz, 3H), 2,92 (dd, J = 10,2, 5,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 – 2,33 (m, 3H), 2,22 – 2,04 (m, 1H), 1,91 (dddd, J = 33,6, 14,8, 9,8, 5,9 Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 665,3 $[M+H]^+$.

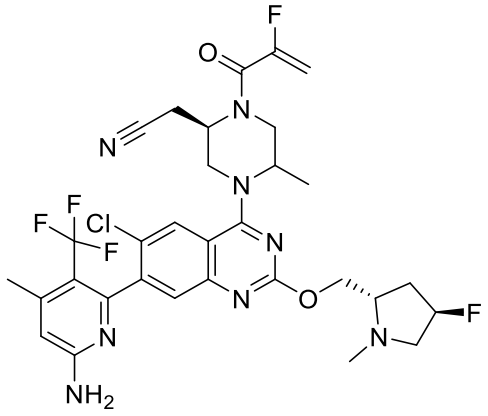
Ejemplo 57: 1-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-(fluorometil)piperazin-1-il]-2-fluoro-prop-2-en-1-ona



[0674] El Ejemplo 57 se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el Ejemplo 55, excepto que en la Etapa 1 del Ejemplo 57 se usó ter-butil 2-(fluorometil)piperazin-1-carboxilato clorhidrato en lugar de 2-piperazin-2-ilacetonitrilo diclorhidrato como el reactivo alternativo.

[0675] **Ejemplo 57:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,43 – 5,18 (m, 2H), 4,74 (d, J = 43,0 Hz, 3H), 4,43 – 4,12 (m, 5H), 2,99 – 2,93 (m, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,18 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,74 – 1,56 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 640,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58: 2-[(2R)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-5-metil-piperazin-2-il]acetonitrilo:

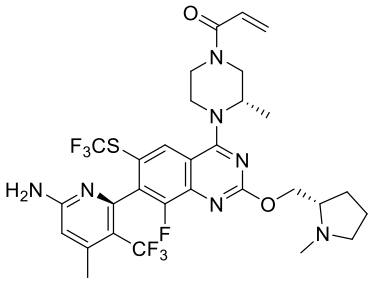


[0676] El Ejemplo 58 se produjo de acuerdo con el mismo protocolo que el Ejemplo 55, excepto que en la Etapa 1 del Ejemplo 58, se usó 2-((2R)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo (Intermediario 2) en lugar de 2-piperazin-2-ilacetonitrilo diclorhidrato y, en la Etapa 2 del Ejemplo 58, en lugar de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol, se usó ((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol como el reactivo alternativo.

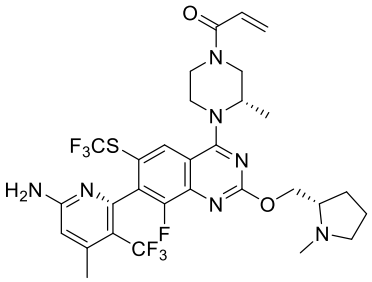
[0677] **Ejemplo 58:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,43

(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,49 – 4,92 (m, 4H), 4,64 (s, 1H), 4,38 (dt, J = 10,6, 5,1 Hz, 1H), 4,34 – 4,12 (m, 1H), 4,11 – 3,93 (m, 2H), 3,71 (d, J = 29,2 Hz, 2H), 3,53 – 3,37 (m, 2H), 3,07 – 2,84 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 4H), 2,38 – 2,34 (m, 3H), 2,13 (ddd, J = 25,1, 10,7, 4,0 Hz, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 1H), 1,15 (d, J = 8,5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 679,3 $[M+H]^+$.

Ejemplos 59a y 59b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 59a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 59b)**

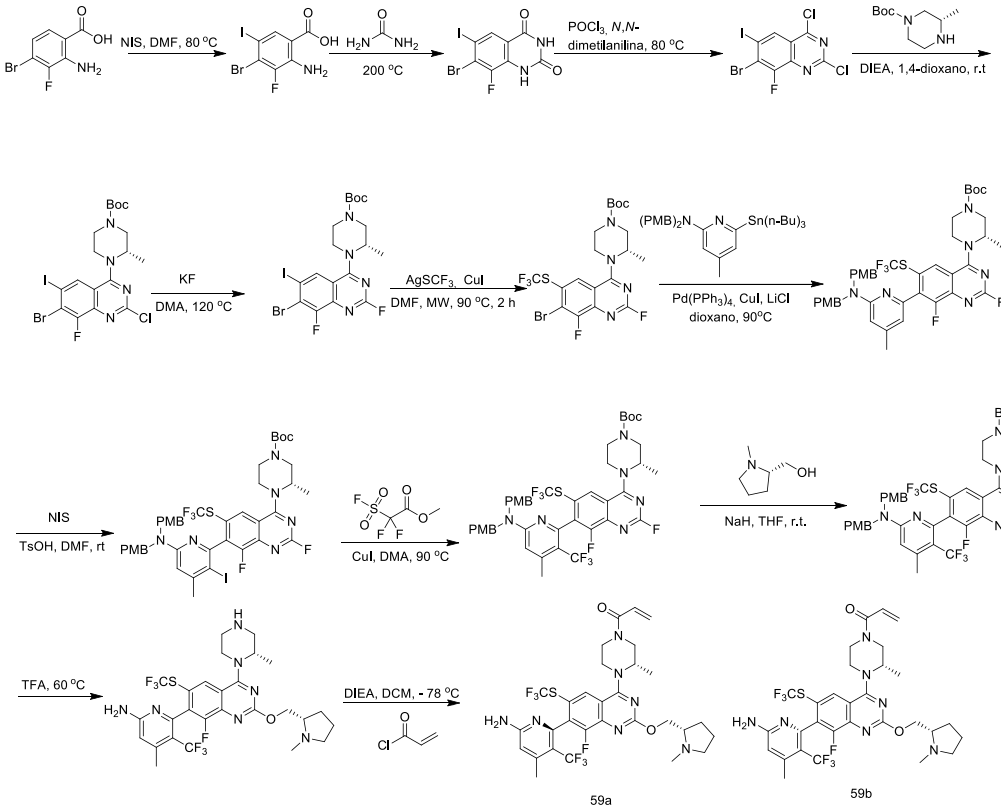


59a

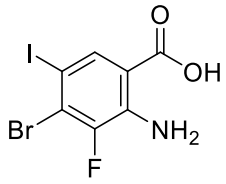


59b

Vía de síntesis

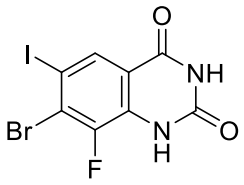


Etapa 1: ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-5-yodobenzoico



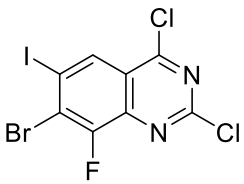
[0678] Una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (31,0 g, 132,47 mmol) y *N*-yodosuccinimida (32,86 g, 146,05 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La LC-MS mostró la formación del producto deseado. La solución resultante se diluyó con agua (2 l), se filtró, y los sólidos se recolectaron y se lavaron con agua para obtener ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-5-yodo-benzoico (45 g, 125,03 mmol, 94,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 357,9 $[M-H]^+$

Etapa 2: 7-bromo-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



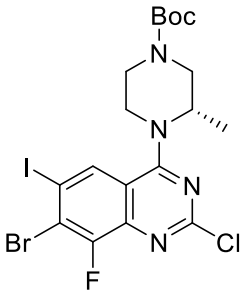
[0679] Una solución de urea (352,0 g, 5860,8 mmol) y ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-5-yodobenzoico (44,0 g, 122,25 mmol) se agitó a 200 °C durante 1 hora. La LC-MS mostró la formación del producto deseado. La reacción se enfrió hasta 80 °C y posteriormente se diluyó con agua. Después de la filtración, los sólidos se recolectaron y se lavaron con agua (~50 °C) para obtener 7-bromo-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (45 g, 116,9 mmol, 95,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 382,8 $[M-H]^+$

Etapa 3: 7-bromo-2,4-dicloro-8-fluoro-6-yodoquinazolina



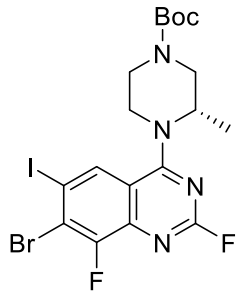
[0680] Una solución de 7-bromo-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,0 g, 2,6 mmol) y *N*,*N*-dimetilanilina (0,99 ml, 7,79 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 ml, 107,28 mmol) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



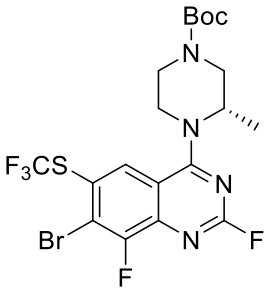
[0681] Una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-8-fluoro-6-yodoquinazolina (2,2 g, 5,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,58 ml, 26,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 2 minutos. Se agregó *ter*-butil (3S)-3-metil-1-piperazincarboxilato (3,1 g, 15,48 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró al vacío, y 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 (*S*)-4-(7-bromo-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (700 mg, 1,1953 mmol, 22,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 584,9 $[M+H]^+$

Etapa 5: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



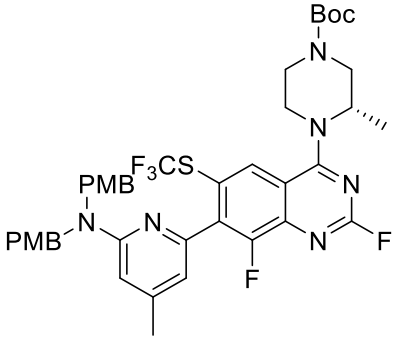
[0682] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (5,0 g, 8,54 mmol) y fluoruro de potasio (2,5 g, 43,03 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó 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 (9:1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (3,1 g, 5,4 mmol, 63,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 569,0 $[M+H]^+$

Etapa 6: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



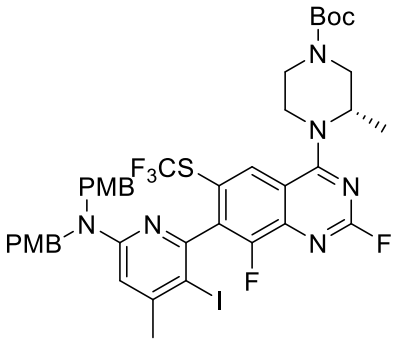
[0683] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,0 g, 1,76 mmol), yoduro de cobre(I) (3400 mg, 17,85 mmol) y trifluorometantiolato de plata(I) (1,1 g, 5,26 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas en microondas. Una vez que se completó, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con metanol/agua (97:3) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato. LC-MS: (ESI, *m/z*): 543,1 $[M+H]^+$

Etapa 7: *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



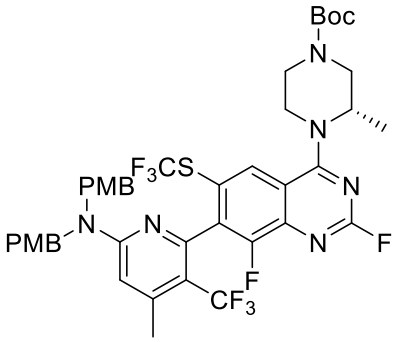
[0684] En nitrógeno, se agregó una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3,68 mmol), *N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (3,5 g, 5,49 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,1 g, 1,82 mmol), yoduro de cobre(I) (400 mg, 2,1 mmol) y cloruro de litio (400,0 mg, 9,22 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la reacción se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica 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 (80:20) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,6 g,1,9 mmol, 53,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 811,3 $[M+H]^+$

Etapa 8: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0685] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (3,7 g, 4,56 mmol), *N*-yodosuccinimida (1,25 g, 5,59 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (44,0 mg, 0,23 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a una ampolla de decantación y se lavó con agua. La capa orgánica se combinó y 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 (75:25) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,1 g, 1,1 mmol, 25,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 937,1 $[M+H]^+$

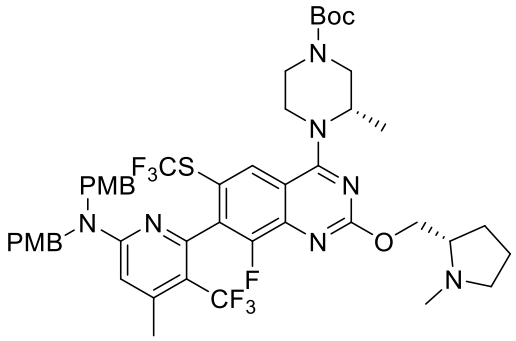
Etapa 9: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0686] En nitrógeno, se agregó una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,21 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (1000,0 mg, 5,21 mmol) y yoduro de cobre(I) (404 mg, 2,12 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (10 ml) y se agitó a 90 °C durante 2

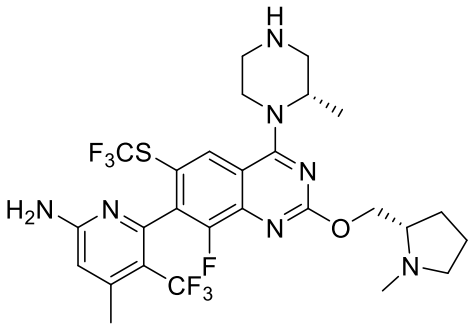
horas. Una vez que se completó, la reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se combinó, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (80:20) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (160 mg, 0,18 mmol, 85,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 879,2 $[M+H]^+$

Etapa 10: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



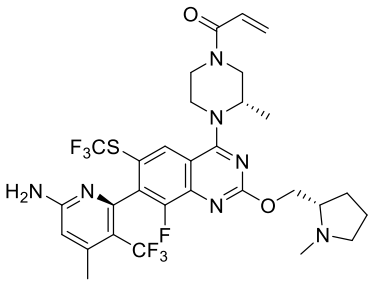
[0687] Una solución de hidruro de sodio (165,0 mg, 4,12 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Se agregó *N*-metil-l-prolinol (412,5 mg, 3,58 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1650,0 mg, 1,88 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez que se completó, la reacción se concentró para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato crudo (1,5g, 1,54 mmol, 82 % de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 974,4 $[M+H]^+$

Etapa 11: 6-(8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

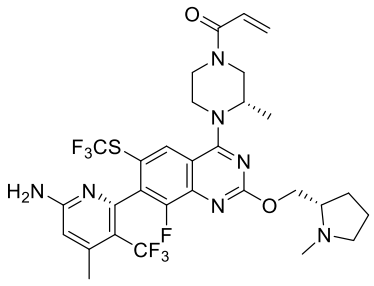


[0688] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,3 g, 1,33 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 ml) se agitó a 60 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/agua (25/75) y (60/40) para obtener 6-(8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (410 mg, 0,6 mmol, 48,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 634,1 $[M+H]^+$

Etapa 12: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 59a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 59b**)



59a



59b

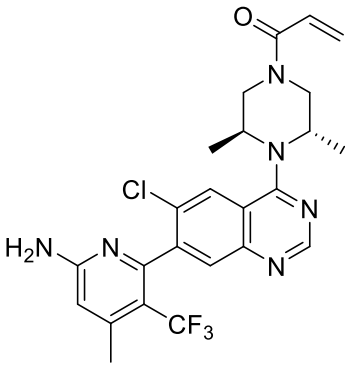
[0689] Una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (288,0 mg, 2,23 mmol) y 6-(8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (720,0 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (108,0 mg, 1,19 mmol), y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con metanol y se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se vertió en una ampolla de

decantación 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 C18 que se eluyó con acetonitrilo/agua (65:35) para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna Xselect CSH OBD, 30*150mm, 5um, n; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min. El producto resultante se purificó mediante HPLC preparativa quiral - Columna: CHIRALPAK IC, 2*25cm, 5um; Fase móvil A:Hex:DCM=3:1(10mM de NH_3-MeOH)--HPLC, Fase móvil B:EtOH--HPLC; velocidad de flujo:15 ml/min; para obtener 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (44,5 mg, 0,06 mmol, 5,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

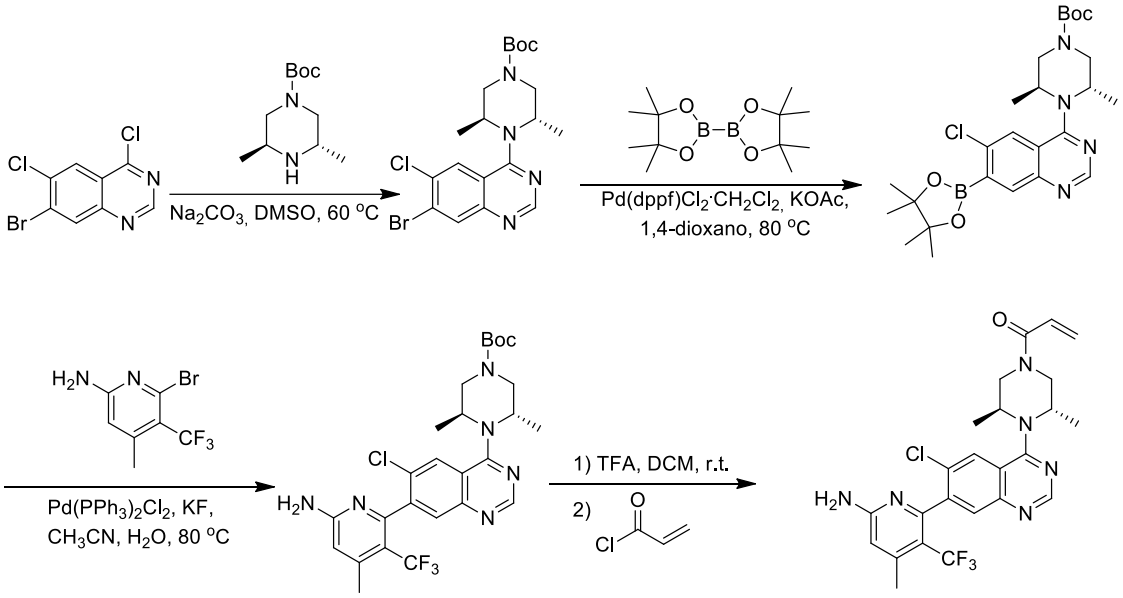
[0690] **Ejemplo 59a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 688,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 8,12 (d, *J* = 21 Hz, 1H), 6,84 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 36,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,47-4,00 (m, 5H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,45-1,26 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; n-hexano / diclorometano = 3/1(0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 0,9 min (pico más rápido).

[0691] **Ejemplo 59b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 688,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 8,13 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 30,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,30-3,90 (m, 4H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,28-3,04 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 6H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; n-hexano / diclorometano = 3/1(0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,8 min (pico más lento).

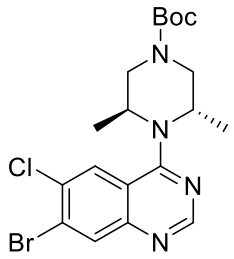
Ejemplo 60: 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



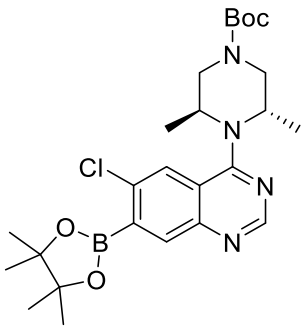
Etapa 1: *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato



[0692] Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-quinazolina (ver Ejemplo 22, Etapa 1) (1,0 g, 3,6 mmol), *ter*-butil(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (1,1 g, 5,4 mmol) y carbonato de sodio (1,1 g, 10,7 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml) se agitó a 60 °C durante 16 horas. 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 (9:1) para obtener *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (0,50 g, 1,0 mmol,

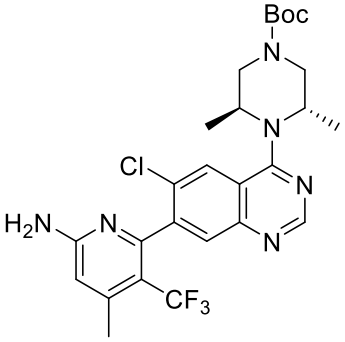
30,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 455,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato



[0693] En nitrógeno, una solución de *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (900,0 mg, 1,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,0 g, 19,7 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (144,3 mg, 0,20 mmol) y acetato de potasio (387,0 mg, 3,9 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se filtró, y el sólido resultante se lavó con hexano. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*): 503,3 $[M+H]^+$

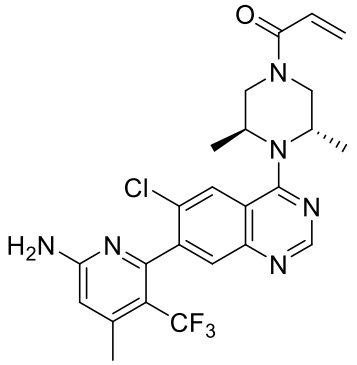
Etapa 3: *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato



[0694] Una solución de *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 1,9 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,0 g, 3,9 mmol), fluoruro de potasio (230,6 mg, 3,9 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (139,4 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en nitrógeno. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró, y 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*,5*S*)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-

quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,5 mmol, 27,4 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 551,2 $[M+H]^+$

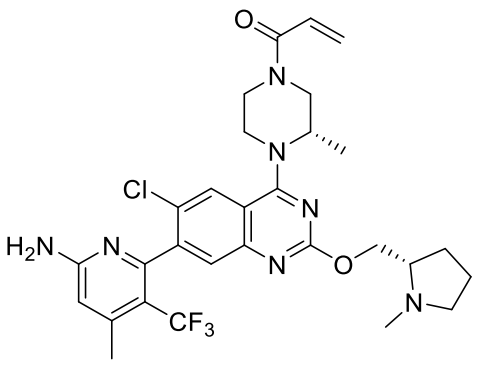
Etapa 4: 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



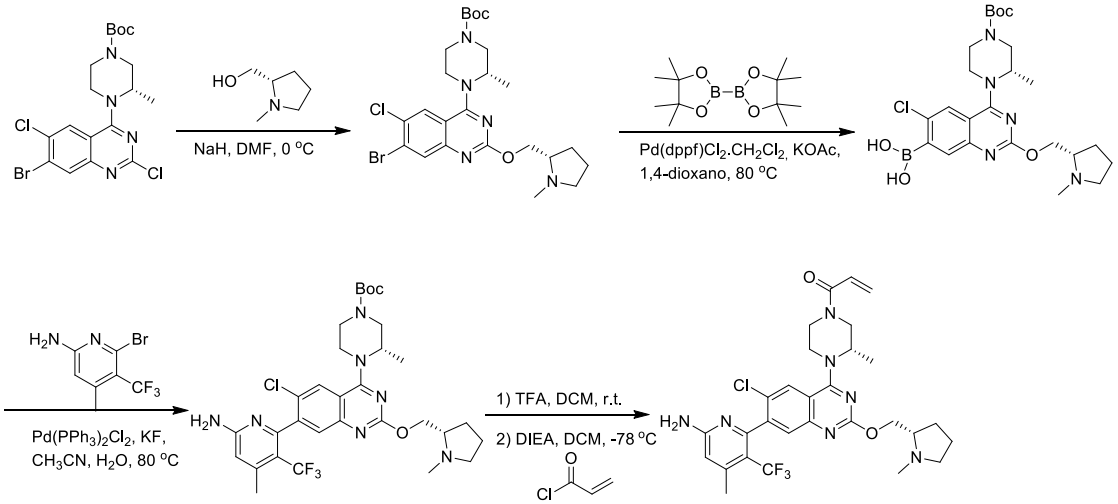
[0695] A una solución de *ter*-butil (3*S*,5*S*)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato (300,0 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (6 ml), se agregó ácido trifluoroacético (1,2 ml, 15,7 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos y se concentró. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (6 ml), y a esta se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (343,3 mg, 2,6 mmol). Se agregó cloruro de acriloílo (48,1 mg, 0,5 mmol) a -78 °C, y la reacción se agitó durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20:1) para obtener el sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (90,1 mg, 0,18 mmol, 33,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 19×150mm, 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min.

[0696] **Ejemplo 60:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, *ppm*) δ 8,97 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,71 (m, 3H), 6,55 – 6,46 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,15 – 3,89 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: (ESI, m/z): 505,1 $[M+H]^+$

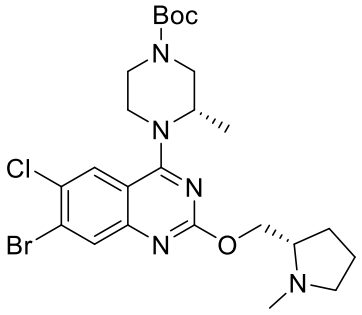
Ejemplo 61: 1-((*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



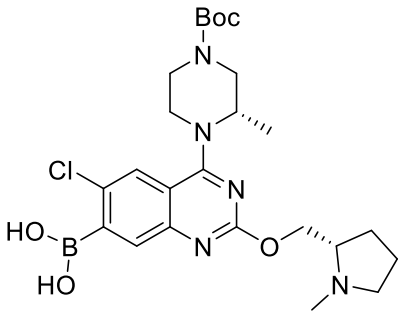
Etapa 1: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0697] Se agregó hidruro de sodio (1,01 g, 42,00 mmol) a una solución de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (4,84 g, 42,00 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (40 ml) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Intermediario 5**) (10,00 g, 21,00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice que se eluyó

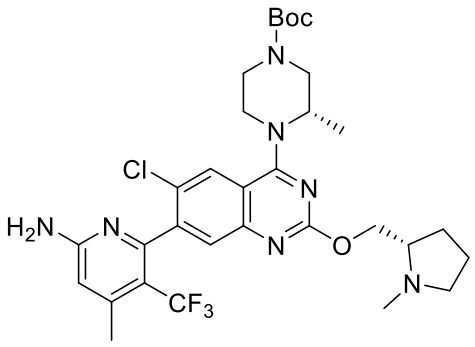
con diclorometano/metanol (20 : 1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (10,50 g, 17,98 mmol, 85,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*): 556,4 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 4-((*S*)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-ilborónico



[0698] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,00 g, 3,60 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,75 g, 10,81 mmol), acetato de potasio (1,06 g, 10,81 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (0,27 g, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas en nitrógeno. Una vez que se completó, la solución resultante se concentró, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener ácido 4-((*S*)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-ilborónico (3,00 g, crudo) como un aceite negro. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (ESI, *m/z*): 520,2 $[M+H]^+$

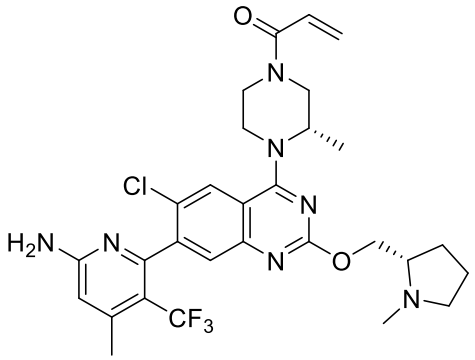
Etapa 3: *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0699] Una solución de ácido 4-((*S*)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-ilborónico (2,20 g, 2,12 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,54 g, 2,12 mmol), fluoruro de potasio

(0,25 g, 4,13 mmol) y bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (0,15 g, 0,21 mmol) en el solvente mixto de acetonitrilo (35 ml) y agua (7 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas en nitrógeno. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10 : 1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,50 g, 0,72 mmol, 34,1 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: (ESI, *m/z*): 650,3 $[M+H]^+$

Etapa 4: 1-((*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

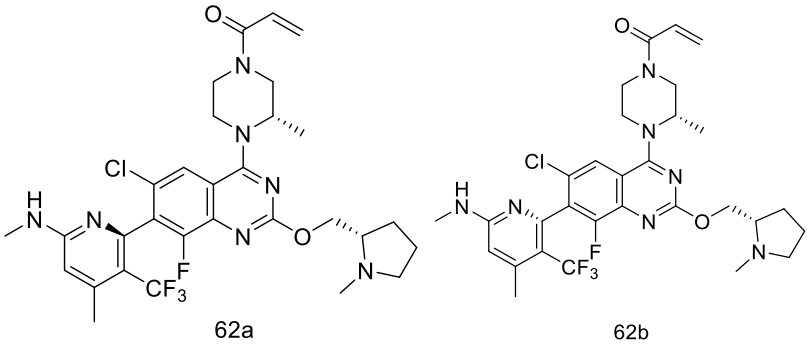


[0700] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,30 g, 0,46 mmol) y ácido trifluoroacético (0,6 ml, 7,79 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y se ajustó a pH >7 con *N,N*-diisopropiletilamina. Luego se agregó cloruro de acriloílo (0,03 g, 0,37 mmol), y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-((*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (28,7 mg, 0,05 mmol, 15,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*): 604,1 $[M+H]^+$. Condiciones de HPLC preparativa: Columna: columna XBridge Prep C18 OBD; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (33 % a 50 % en 7 min); detector, UV 254 nm a

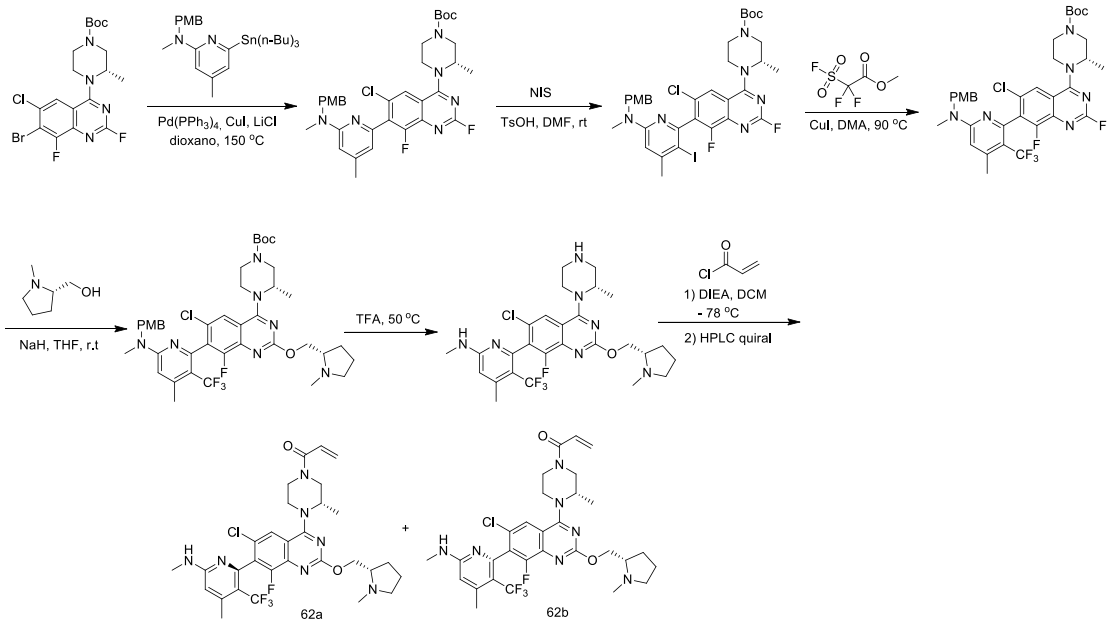
[0701] **Ejemplo 61:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7,94 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,95 - 6,72 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* =

10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,31 - 3,92 (m, 4H), 3,73 - 3,51 (m, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,56 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

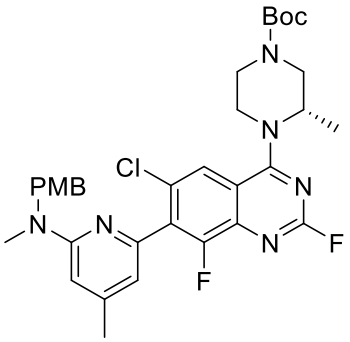
Ejemplos 62a y 62b: 1-((S)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 62a**) y 1-((S)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 62b**) (2 atropisómeros)



Vía de síntesis

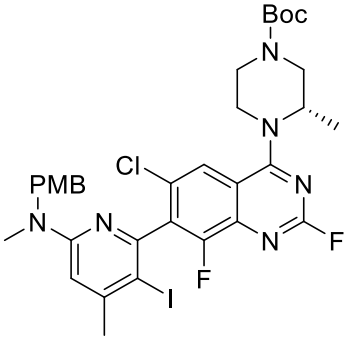


<u>Etapa 1:</u> ter-butil (S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0702] Una solución de *N*-[(4-metoxifenil)metil]-*N*,4-dimetil-6-tributilestanil-piridin-2-amina (5,5 g, 10,35 mmol), ter-butil (3*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,47 g, 5,17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,2 g, 1,03 mmol), yoduro cuproso (296,1 mg, 1,55 mmol) y cloruro de litio (548,4 mg, 12,94 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó durante la noche a 150 °C en nitrógeno. La reacción se concentró, y 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 (S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,2 g, 3,48 mmol, 67,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 639,3 $[M+H]^+$

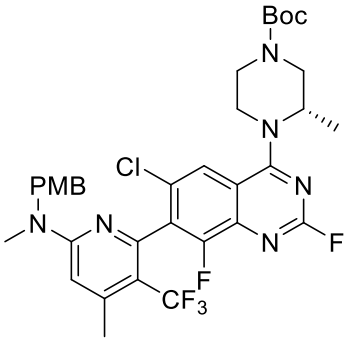
Etapa 2: ter-butil (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-yodo-6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0703] Una solución de ter-butil (S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,22 g, 3,48 mmol), *N*-yodosuccinimida (1,57 g, 6,96 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (129,5 mg, 0,75 mmol) se disolvió en *N*,*N*-dimetilformamida (100 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. 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 (75/25) para

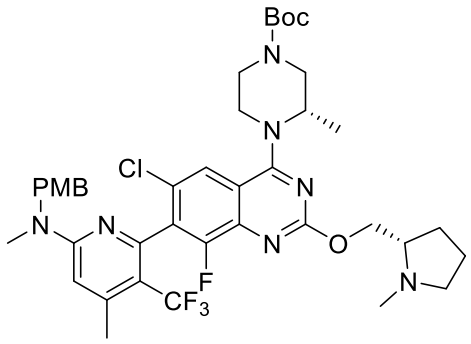
obtener ter-butil (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-yodo-6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,53 g, 2,00 mmol, 57,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 765,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0704] Una solución de metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (4,39 g, 22,85 mmol), ter-butil (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-yodo-6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (3,5g, 4,57mmol) y yoduro cuproso (870,0 mg, 4,57 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (70 ml) se agitó durante 6 horas a 90 °C en nitrógeno. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (75/25) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,5 g, 3,54 mmol, 77,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 707,3 $[M+H]^+$

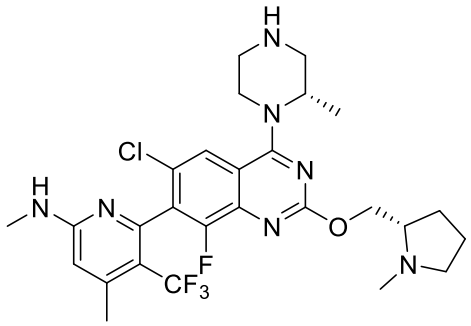
Etapa 4: ter-butil (3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0705] A una solución de *N*-metil-l-prolinol (70 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se agregó hidruro de sodio (23 mg, 0,57 mmol, dispersión al 60 % en aceite

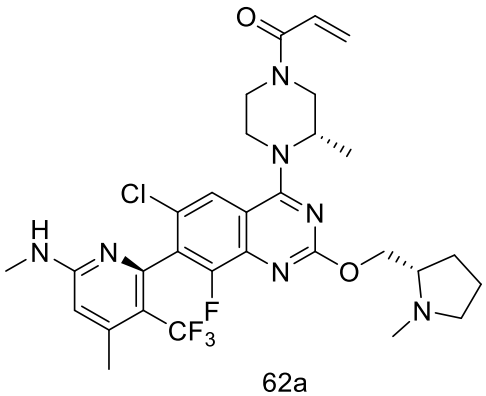
mineral) a 0 °C. La reacción se agitó durante 0,5 horas. A la mezcla resultante, se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,2 g, 0,28 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas más. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (30 %) para obtener ter-butil (3*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,12 mmol, 44,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 802,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

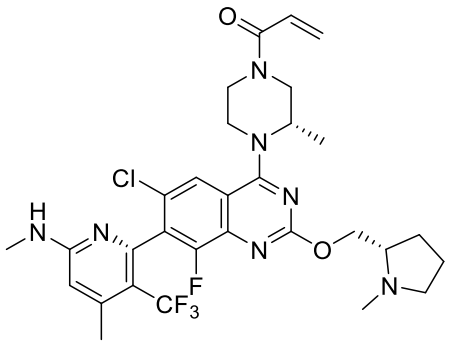


[0706] Una solución de ter-butil (3*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,1 g, 2,66 mmol) en ácido trifluoroacético (40 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (2/10) para obtener 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,2 g, 2,11 mmol, 79,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 582,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 1-((S)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 62a**) y 1-((S)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 62b**) (2 atropisómeros)



62a



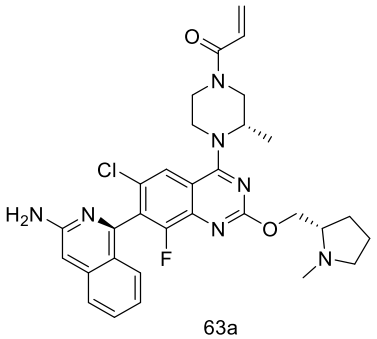
62b

[0707] Una solución de 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (400,0 mg, 0,69 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (177,3 mg, 1,37 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió hasta -78 °C. A la reacción se agregó cloruro de acriloílo (62 mg, 0,69 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aisló mediante HPLC preparativa - 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 estereoquímica de los compuestos del título se asignó en función de la potencia.

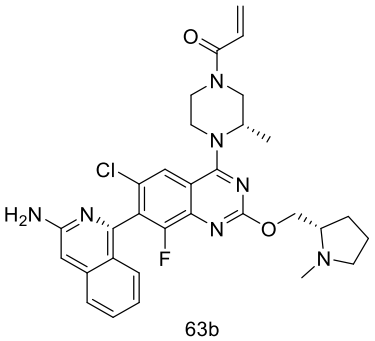
[0708] **Ejemplo 62a:** 1-((S)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (70,9 mg, 0,11 mmol, 16,2 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,93 – 6,76 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,87 – 5,79 (m, 1H), 4,59 – 4,38 (m, 3H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 4,10 – 4,15 (m, 2H), 4,05 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,23 – 3,20 (m, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 3H), 1,43 (s, 3H).

[0709] **Ejemplo 62b:** 1-((S)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (65,1 mg, 0,10 mmol, 14,9 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,51-4,48 (m, 3H), 4,31 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 2,88 (s, 4H), 2,56 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 636,1 $[M+H]^+$.

Ejemplos 63a y 63b: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 63a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 63b**)

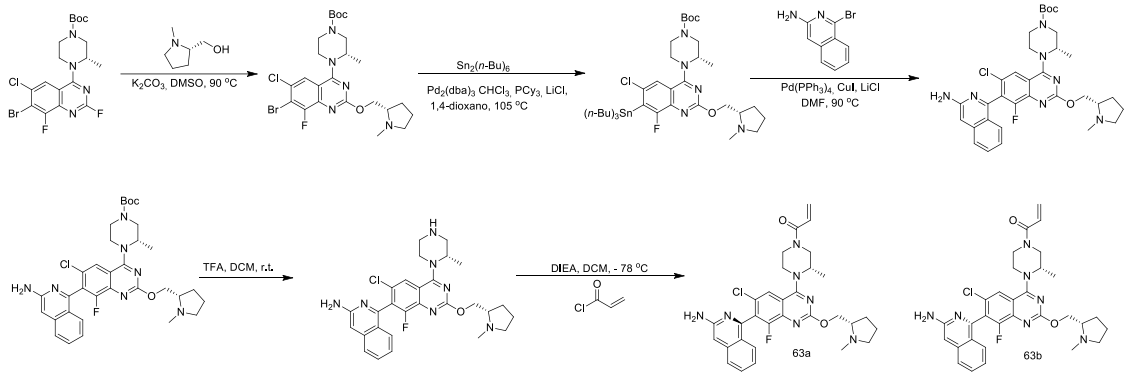


63a

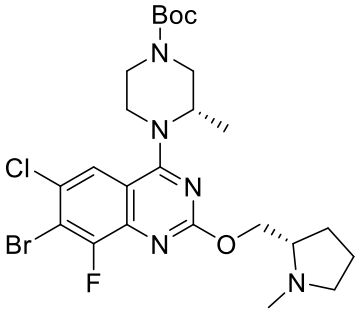


63b

Vía de síntesis



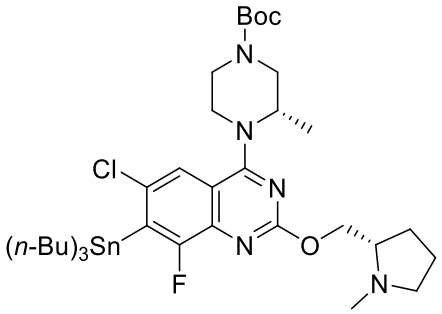
Etapa 1: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0710] Una solución de *N*-metil-l-prolinol (3,5 g, 30,39 mmol) y carbonato de potasio (5,6 g, 40,58 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se agitó a 90 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (10,0 g, 20,24 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó

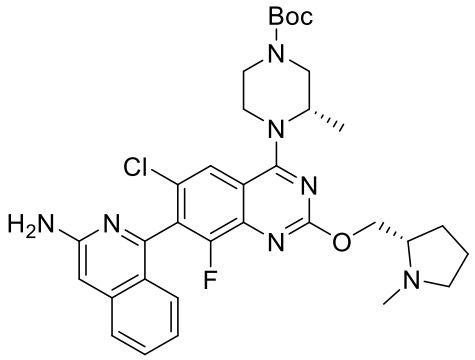
en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (94:6) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (6,5 g, 11,3 mmol, 56,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 572,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: *ter*-butil (*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributilestanil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



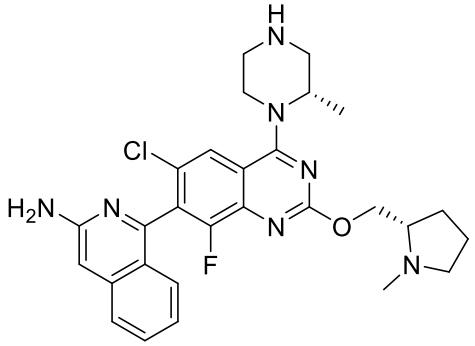
[0711] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,0 g, 1,75 mmol), hexabutildiestaño (2,9 g, 8,85 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)di*p*aladio-cloroformo (181,0 mg, 0,1700 mmol), triciclohexilfosfina (100,0 mg, 0,3600 mmol) y cloruro de litio (189,0 mg, 4,35 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 105 °C durante 2 horas en nitrógeno. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La solución resultante 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 C18 que se eluyó con metanol/agua (19:1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributilestanil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (340mg, 0,4 mmol, 24,9 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 784,3 $[M+H]^+$

Etapa 3: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0712] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributilestanil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (212,5 mg, 0,27 mmol), 1-bromoisoquinolin-3-amina (50,0 mg, 0,2200 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (130,0 mg, 0,1100 mmol), yoduro de cobre(I) (22,5 mg, 0,1200 mmol) y cloruro de litio (22,5 mg, 0,5200 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora en nitrógeno. Una vez que se completó, la solución se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con metanol/agua (97:3) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,15 mmol, 70,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 636,2 $[M+H]^+$

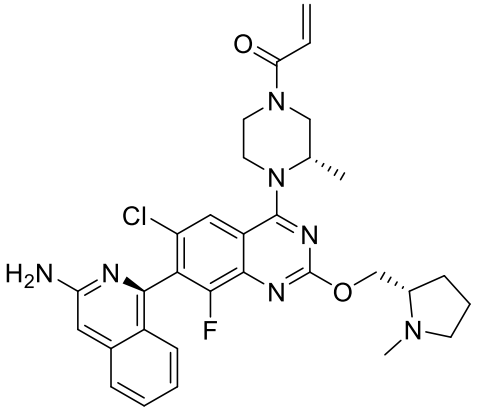
Etapa 4: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina



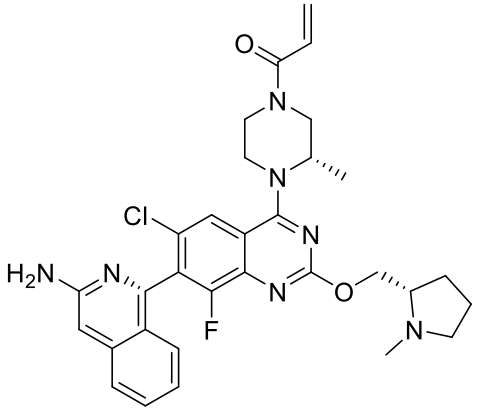
[0713] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (600,0 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml, 129,8 mmol) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con metanol/agua (40:60) para obtener 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (410 mg, 0,76

mmol, 81,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 536,2 $[M+H]^+$

Etapa 5: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 63a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 63b**)



63a



63b

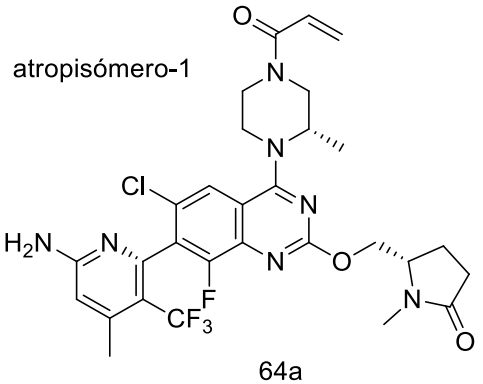
[0714] Una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (410,0 mg, 0,76 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,77 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (76,0 mg, 0,84 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, y la reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con metanol/agua (9:1) y se volvió a purificar mediante HPLC preparativa - Columna: columna Xcelect CSH F-pheny OBD, 19*250mm, 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B: metanol; velocidad de flujo: 25 ml/min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa quiral - Columna: CHIRALPAK IC, 2*25cm, 5um; Fase móvil A:Hex:DCM=1:1(10mM de NH3-MeOH)--HPLC, Fase móvil B: EtOH--HPLC; velocidad de flujo: 18 ml/min. El residuo se liofilizó para obtener 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 63**) (39,7 mg, 0,06 mmol, 8,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 63b**) (47,0 mg, 0,079 mmol, 10,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0715] **Ejemplo 63a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 590,2 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, CDCl3,

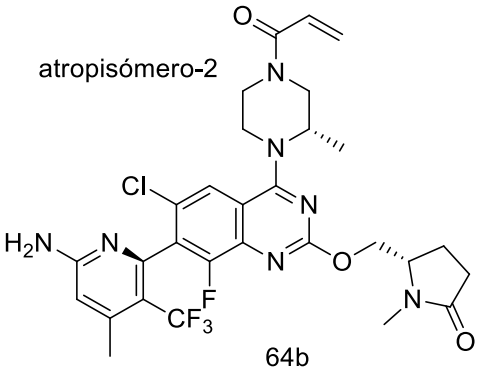
ppm) *δ* 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,8, 16,5 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,39-4,17(m, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,72-3,41 (m, 2H), 3,40-2,95 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,52(s, 3H), 2,42-1,95 (m, 3H), 1,95-1,69 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1)(0,1 % de dietilamina) / etanol = 1/1; velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,5 min (pico más rápido)

[0716] **Ejemplo 63b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 590,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) *δ* 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78-6,50 (m, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,1, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,45-4,32(m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 4,12-3,75 (m, 1H), 3,78-3,43 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,97-2,70 (m, 1H), 2,55(s, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,99-1,66 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1)(0,1 % de dietilamina) / etanol = 1/1; velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,5 min (pico más lento)

Ejemplos 64a y 64b: (S)-5-((((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**Ejemplo 64a**) y (S)-5-((((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**Ejemplo 64b**) (2 atropisómeros)

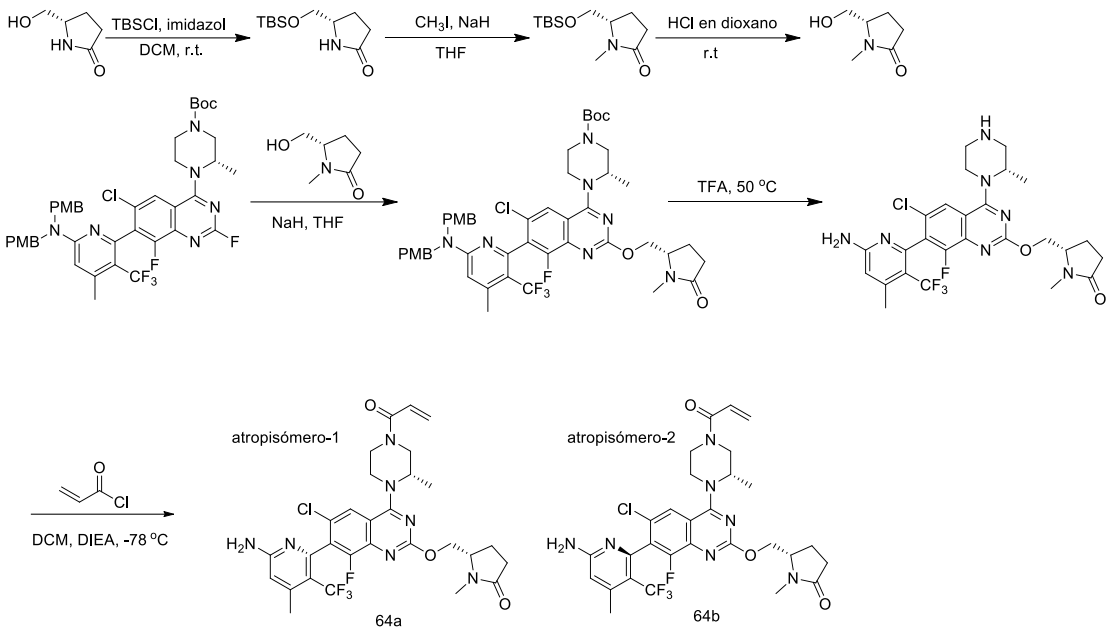


64a

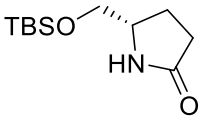


64b

Vía de síntesis

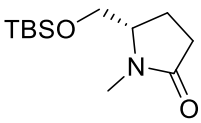


Etapa 1: (5*S*)-5-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona



[0717] Una solución de (5*S*)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (15,0 g, 130,29 mmol), imidazol (17,74 g, 260,58 mmol) y cloruro de *ter*-butildimetilsililo (29,31 g, 195,43 mmol) en diclorometano (300 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 25 g (83,6 %) de (5*S*)-5-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 230,1 $[M+H]^+$

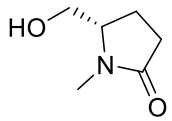
Etapa 2: (5*S*)-5-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona



[0718] A una solución de (5*S*)-5-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona (18,0 g, 78,47 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml), se agregó hidruro de sodio (10,99 g, 274,64 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral), se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó yodometano (22,29 g, 156,94 mmol), se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua, y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 10 g (52,4 %) de (5*S*)-5-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI,

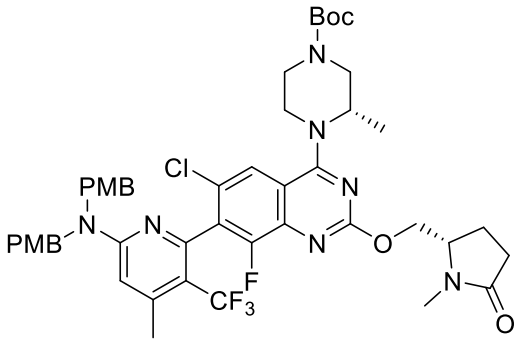
m/z): 244,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: (5*S*)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-ona



[0719] Una solución de (5S)-5-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (1,06 g, 4,35 mmol) en HCl/dioxano (30 ml, 4,35 mmol) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró, el pH se ajustó a 7~8 con bicarbonato de sodio acuoso. La reacción se concentró, y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (95/5) para obtener 550 mg (97,8 %) de (5*S*)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-ona como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 130,1 $[M+H]^+$

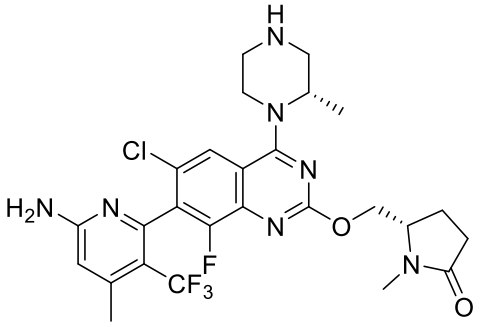
Etapa 4: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0720] A una solución de (5*S*)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-ona (0,54 g, 4,18 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), se agregó hidruro de sodio (292,65 mg, 7,32 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (ver Etapa 9 del Ejemplo 17a/17b) (1,7 g, 2,09 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua 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. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (95/5) para obtener 1,676 g (86,9 %) de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-2-

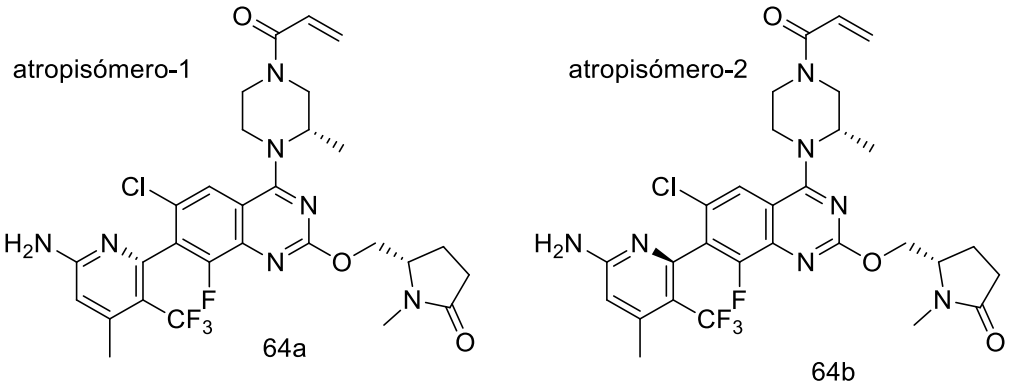
il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 922,3 $[M+H]^+$

Etapa 5: (5*S*)-5-[[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona



[0721] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (1,63 g, 1,77 mmol) en ácido trifluoroacético (8 ml) se agitó a 50 °C durante 24 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El pH se ajustó a 8 con *N,N*-diisopropiletilamina. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 785 mg (76,1 %) de (5*S*)-5-[[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 582,2 $[M+H]^+$

Etapa 6: (S)-5-((((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**Ejemplo 64a**) y (S)-5-((((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**Ejemplo 64b**) (2 atropisómeros)



[0722] A una solución de (5*S*)-5-[[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-

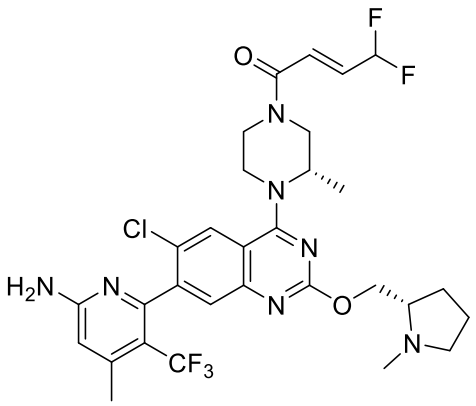
8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (463,0 mg, 0,80 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (513,13 mg, 3,98 mmol) en diclorometano (12 ml), se agregó cloruro de acriloílo (57,6 mg, 0,6400 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y 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 una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 251 mg de producto crudo como un sólido blanco. La mezcla de diasteroisómeros se separó mediante HPLC preparativa quiral - Columna, CHIRALPAK IE-3, 0,46*5cm, 3um; Fase móvil, (Hex:diclorometano=3:1) (0,1 % de DEA):EtOH=50:50; detector, 254nm; flujo,1,0ml/min; temperatura: 25 °C para obtener 96,5 mg (19,1 %) de (S)-5-((((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido blanco y 95,1 mg (18,8 %) de (S)-5-((((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 636,2 $[M+H]^+$

[0723] **Ejemplo 64a:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 3,2 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 636,2 $[M+H]^+$ HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 1,74 min (pico más rápido).

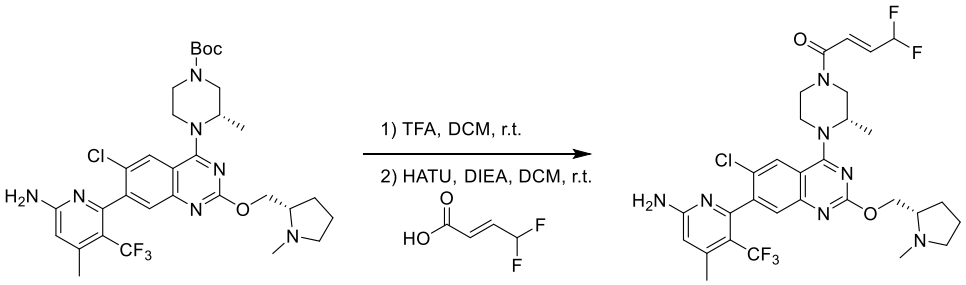
[0724] **Ejemplo 64b:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 3,2 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 636,2 $[M+H]^+$ HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 3,48 min (pico más lento).

Ejemplo 65: (*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4,4-difluorobut-2-

en-1-ona



Vía de síntesis

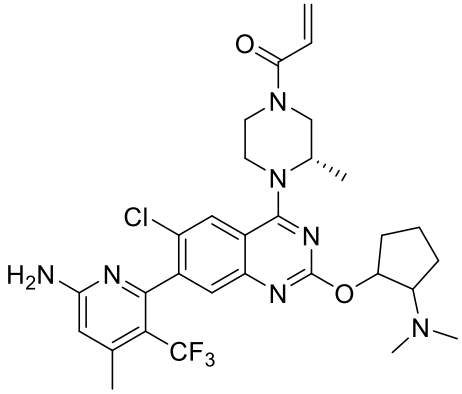


[0725] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (ver Etapa 3, Ejemplo 61) (0,29 g, 0,53 mmol) y ácido trifluoroacético (0,6 ml, 7,79 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se concentró. La mezcla resultante se volvió a disolver en diclorometano (3 ml) y se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,05 mmol), ácido (*E*)-4,4-difluorobut-2-enoico (0,07 g, 0,58 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronio (0,26 g, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el producto. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 23 mg de (*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4,4-difluorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*): 654,3 $[M+H]^+$. Condiciones de HPLC preparativa: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (40 %~ 62 % en 7 min); detector, UV 220 nm.

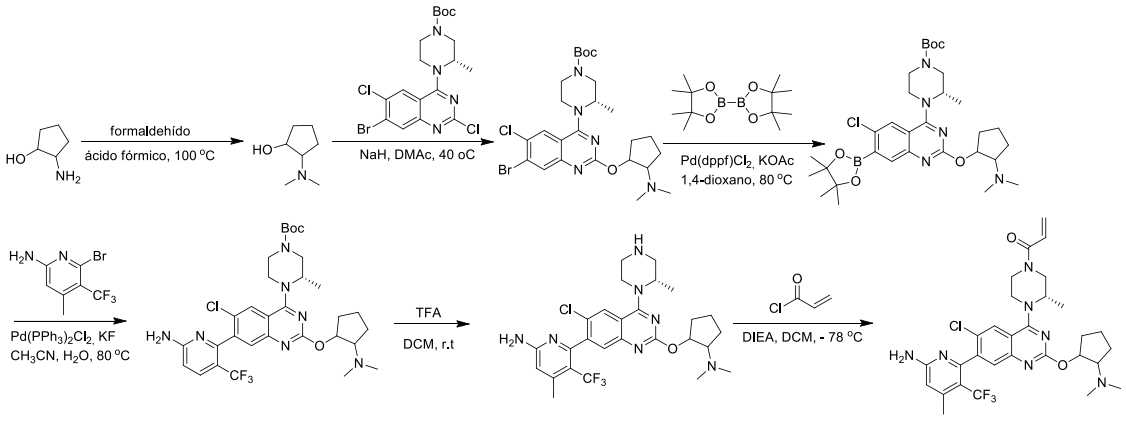
[0726] **Ejemplo 65:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H),

7,41 (s, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,84-4,63 (m, 1H), 4,43 - 4,12 (m, 2H), 4,19 - 3,98 (m, 3H), 3,98-3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 6H), 2,18 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,35 -1,23 (m, 3H).

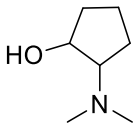
Ejemplo 66: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



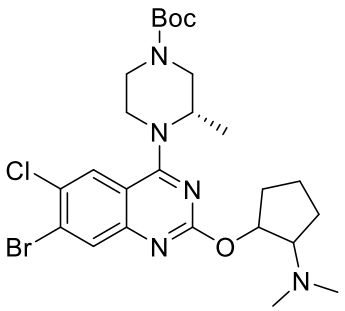
Etapa 1: 2-(dimetilamino)ciclopentan-1-ol



[0727] A una solución de 2-aminociclopentan-1-ol (5,0 g, 49,4 mmol), se agregó ácido fórmico (10 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agregó formaldehído (2,8 g), y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, y el pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 2-(dimetilamino)ciclopentan-1-ol (5 g, crudo) como un aceite amarillo que se usó en la

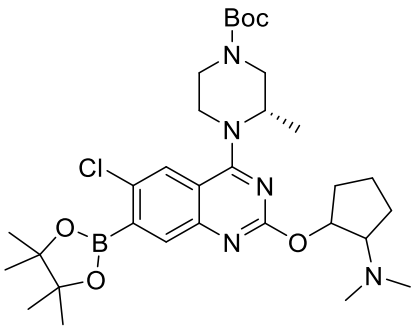
siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 129,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0728] A una solución de 2-(dimetilamino)ciclopentan-1-ol (1,0 g, 7,7 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (30 ml), se agregó hidruro de sodio (584 mg, 14,6 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 5**) (2,0 g, 4,1 mmol) y se agitó a 40 °C durante 2 horas. La reacción 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. 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 *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2 g, 3,52 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 568,9 $[M+H]^+$.

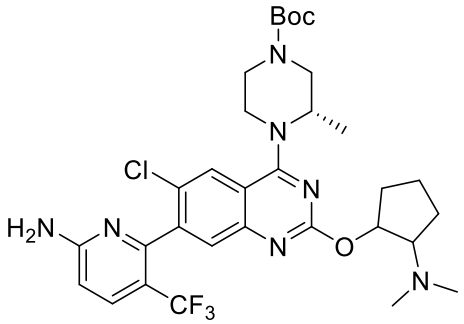
Etapa 3: *ter*-butil (3S)-4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0729] Una solución de *ter*-butil (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3,52 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,0 g, 31,3 mmol), dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (256 mg, 0,35 mmol) y acetato de potasio (1400 mg, 10,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas en nitrógeno.

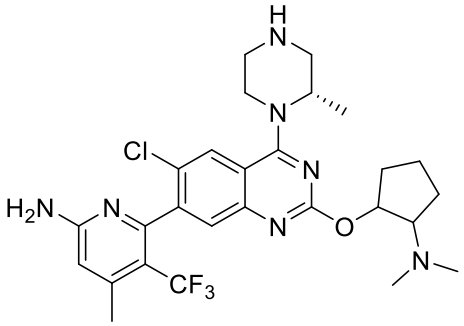
La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3×100 ml) para obtener *ter*-butil (3S)-4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1 g, 1,6 mmol, 5,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 616,0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: ter-butil (3S)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0730] Una solución de *ter*-butil (3S)-4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1000 mg, 1,8 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 1,9 mmol), Pd(PPh3)2Cl2 (120 mg, 0,2 mmol) y fluoruro de potasio (300 mg, 6,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con alcohol de metilo/diclorometano (1:13) para obtener ter-butil (3S)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0,2 mmol, 14,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 650,1 $[M+H]^+$

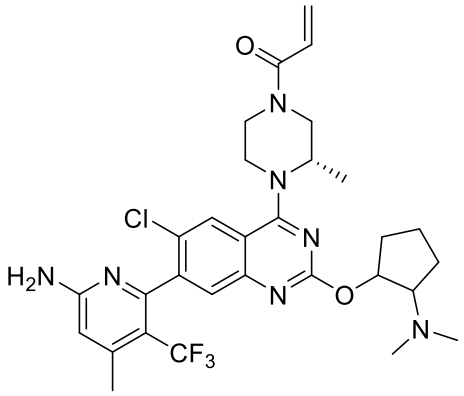
Etapa 5: 6-[6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0731] Una solución de ter-butil (3S)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-

2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0,3 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío para obtener 6-[6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,3 mmol, 79,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 564,1 $[M+H]^+$

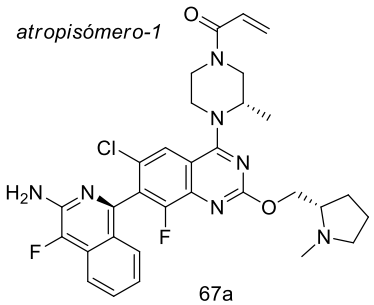
Etapa 6: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



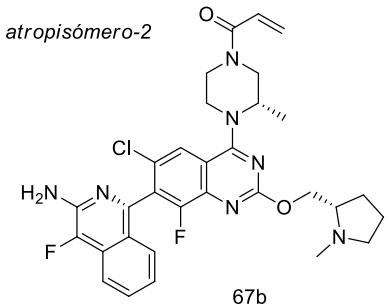
[0732] A una solución de 6-[6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (250 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml) y DIEA (171 mg, 1,3 mmol), se agregó cloruro de acriloílo (32 mg, 0,3 mmol) a -78 °C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (32 mg,0,1 mmol, 11,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0733] **Ejemplo 66:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,19 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,40 – 4,19 (m, 1H), 4,15 – 3,89 (m, 2H), 3,62 – 3,40 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,40 – 2,25 (m, 8H), 2,13 – 1,97 (m, 3H), 1,68 – 1,52 (s, 4H), 1,39 – 1,25 (m, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 618,2 $[M+H]^+$

Ejemplos 67a y 67b: 1-((S)-4-((R)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 67a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 67b**) (2 atropisómeros)

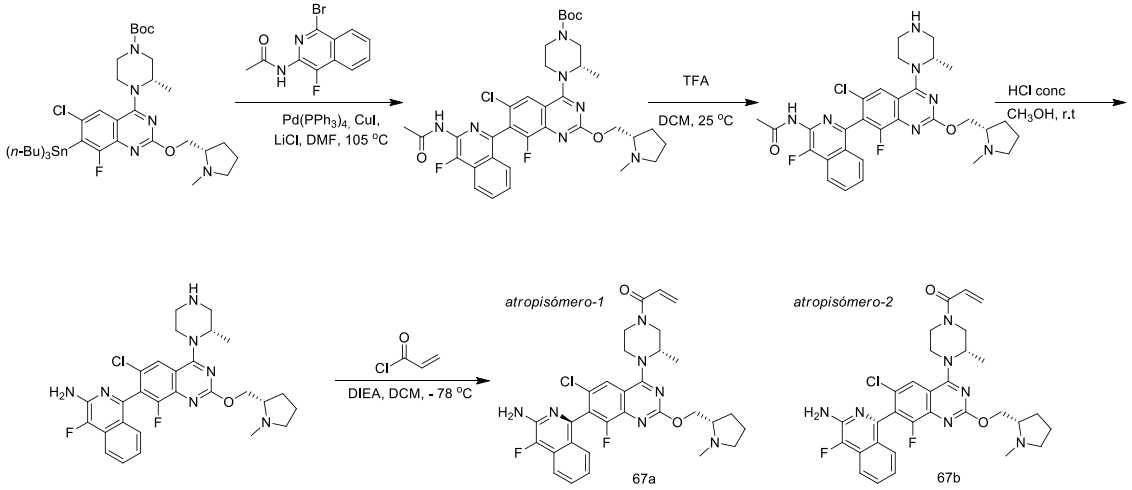


67a

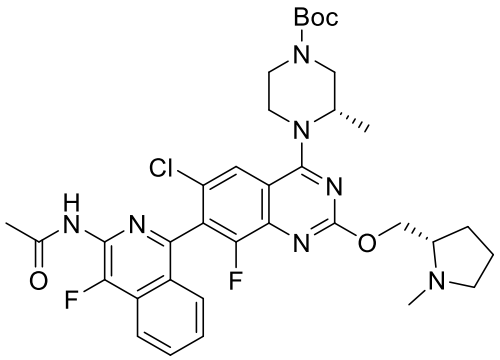


67b

Vía de síntesis



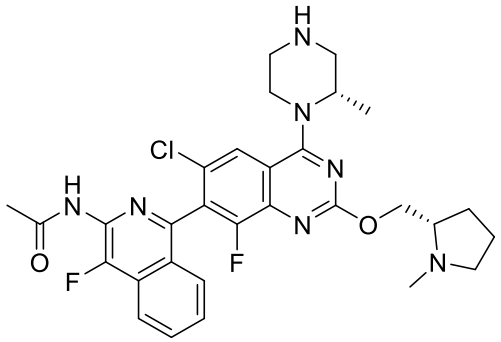
Etapa 1: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-acetamido-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0734] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributilestanil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (ver Ejemplo 63a/63b, Etapa 2) (138,0 mg, 0,18 mmol), *N*-(1-bromo-4-fluoro-3-isoquinolil)acetamida (50,0 mg, 0,18 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (102,0 mg, 0,09 mmol), yoduro de cobre(I) (17,0 mg, 0,09 mmol) y cloruro de litio (19,0 mg, 0,4400 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 105 °C durante 16 horas en nitrógeno. Una vez que se completó, la reacción se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo

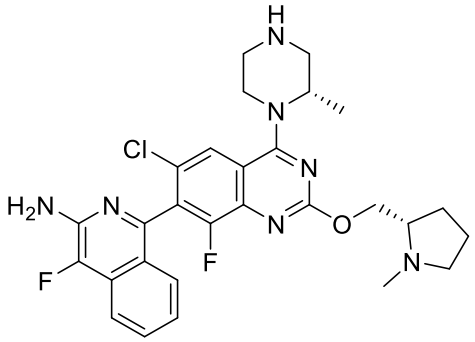
se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (92:8) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-acetamido-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (60 mg, 0,08 mmol, 48,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 696,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: *N*-(1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-il)acetamida



[0735] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(3-acetamido-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (800,0 mg, 1,15 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con metanol/agua (3:7) para obtener *N*-(1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-il)acetamida (500 mg, 0,83 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 596,2 $[M+H]^+$

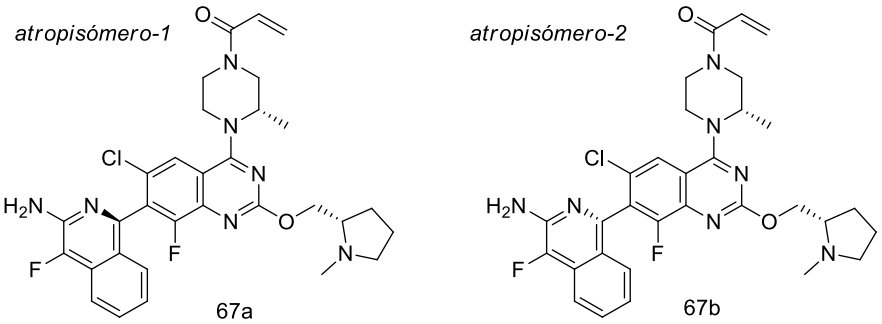
Etapa 3: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-amina



[0736] Una solución de *N*-(1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-il)acetamida (400,0 mg, 0,67 mmol) en alcohol de metilo (20 ml) y ácido clorhídrico (1 ml, 10 mmol) se agitó a

25 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El producto crudo de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-amina (350 mg, 0,63 mmol, 94,1 % de rendimiento) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554,3 $[M+H]^+$

Etapa 4: 1-((S)-4-((R)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 67a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 67b**) (2 atropisómeros)



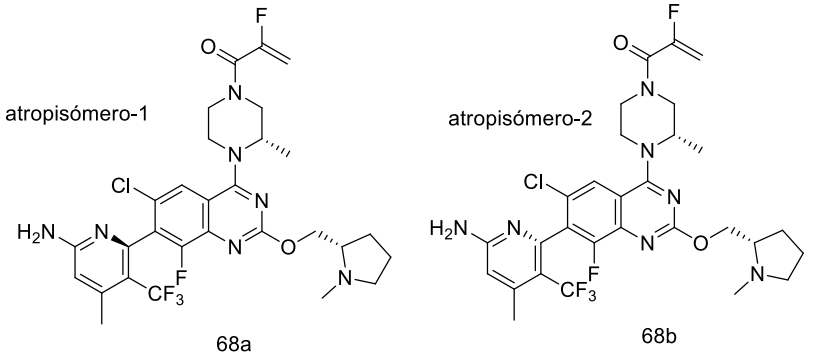
[0737] Una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-amina (220,0 mg, 0,4000 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,74 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (36,0 mg, 0,4000 mmol), y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos más. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con acetonitrilo/agua (7:3) para obtener el producto crudo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa quiral - Columna: CHIRALPAK IC, 2*25cm,5um; Fase móvil A:Hex:DCM=1:1(10mM de NH_3-MeOH)--HPLC, Fase móvil B:EtOH--HPLC; velocidad de flujo:17 ml/min para obtener 1-((S)-4-((R)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (36,9 mg, 0,060 mmol, 15,3 % de rendimiento) como un sólido blanco y 1-((S)-4-((S)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (41,4 mg, 0,068 mmol, 17,1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0738] **Ejemplo 67a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 608,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,01-7,74 (m, 2H), 7,73-7,60 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,75-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,09 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,5 Hz, 1H), 4,80

(s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,38-1,25 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1)(0,1 % de dietilamina) / etanol = 1/1; velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,4 min (pico más rápido).

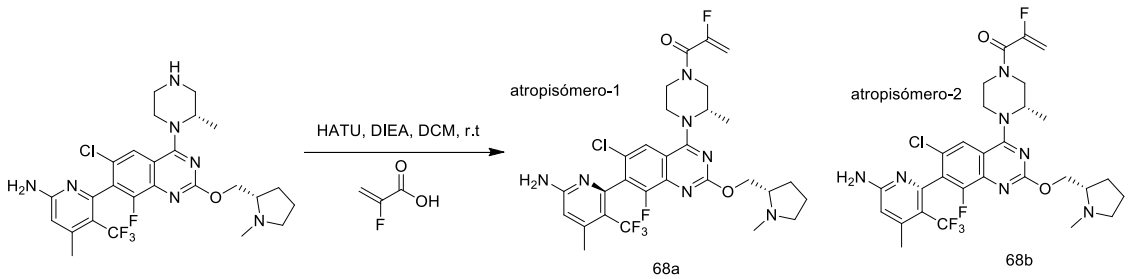
[0739] **Ejemplo 67b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 608,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 8,05-7,75 (m, 2H), 7,73-7,53 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 1H), 7,00-6,6,63 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,15 (d, *J* = 21, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,80-1,53 (m, 3H), 1,33-1,17 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1)(0,1 % de dietilamina) / etanol = 1/1; velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,4 min (pico más lento).

Ejemplos 68a y 68b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (**Ejemplo 68a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (**Ejemplo 68b**) (2 atropisómeros)



68a 68b

Vía de síntesis



68a 68b

[0740] Una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (ver Etapa 11, Ejemplo 17) (450,0 mg, 0,79 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (64,11 mg, 0,71

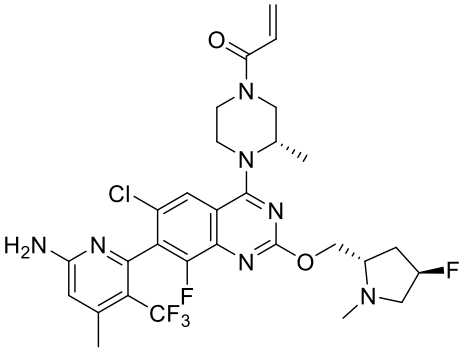
mmol), HATU (451,85 mg, 1,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (408,8 mg, 3,17 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 150 mg de 1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]-2-fluoro-prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. El producto crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: 10 mmol de HCOOH en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener el producto crudo (130 mg) como un sólido blanco. La mezcla de diasteroisómeros se separó mediante HPLC preparativa quiral - Columna, CHIRALPAK IC-3, 0,45*5cm, 3um; Fase móvil, (Hex:diclorometano=3:1)(0,1 % de DEA):EtOH=50:50; detector, 254nm; flujo, 1,0ml/min; temperatura: 25 °C para obtener 32 mg (6,3 %) de 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (a 1,01 min) como un sólido blanco y 48 mg (9,5 %) de 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (a 1,41 min) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 640,2 $[M+H]^+$

[0741] **Ejemplo 68a:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,81 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,20 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 3H), 4,11-3,93 (m, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 640,2 $[M+H]^+$ HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 1,00 min (pico más rápido).

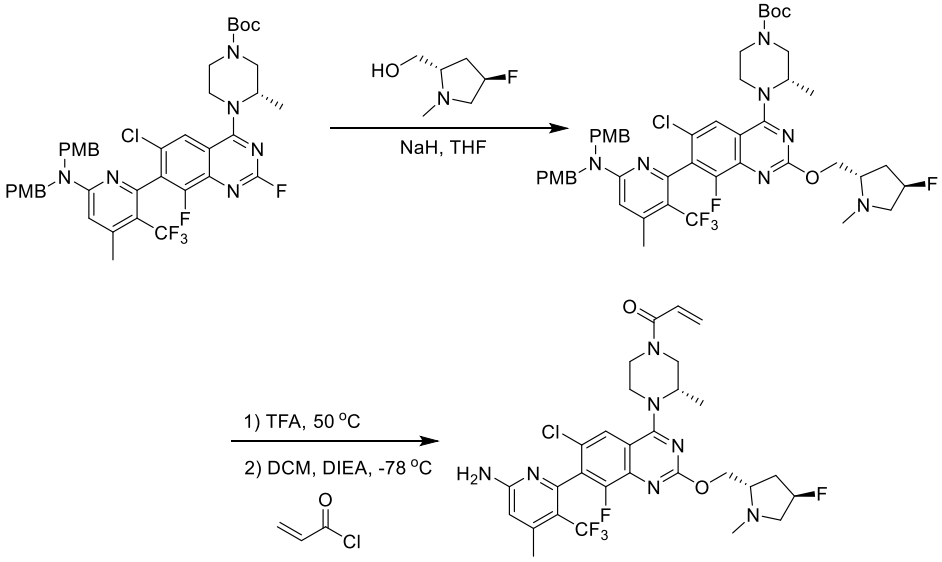
[0742] **Ejemplo 68b:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,79 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,19 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,31-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 640,2 $[M+H]^+$ HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; Hex:DCM=3:1)(0,1 % de

DEA):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 1,41 min (pico más lento).

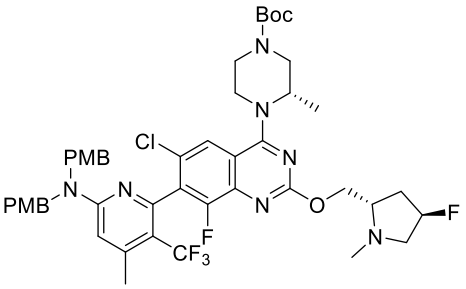
Ejemplo 69: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



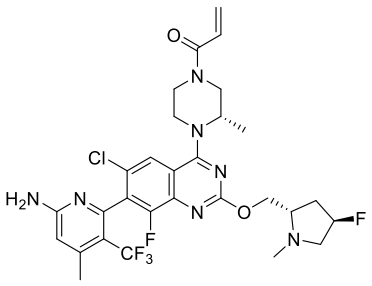
Etapa 1: *ter*-butil (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0743] A una solución de [(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (300 mg, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó hidruro de sodio (206 mg, 1,9 mmol) a

temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se agregó *ter*-butil (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (ver Etapa 9 del Ejemplo 17a/17b) (1,6 g, 1,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una 1 hora más. La reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3×100 ml), 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 (30 %) para obtener *ter*-butil (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (900 mg, 0,8 mmol, 44,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 926,4 $[M+H]^+$

Etapa 2: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

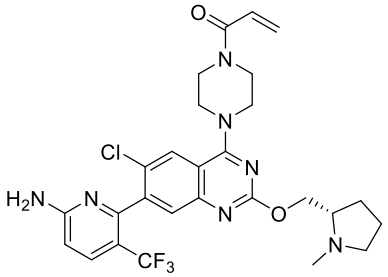


[0744] Una solución de *ter*-butil (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (900 mg, 0,9 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se concentró para obtener 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 0,7 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Luego, a una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 0,7 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,2 g, 2,7 mmol) en diclorometano (30 ml), se agregó cloruro de acriloílo (70 mg, 0,7 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (3×100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante

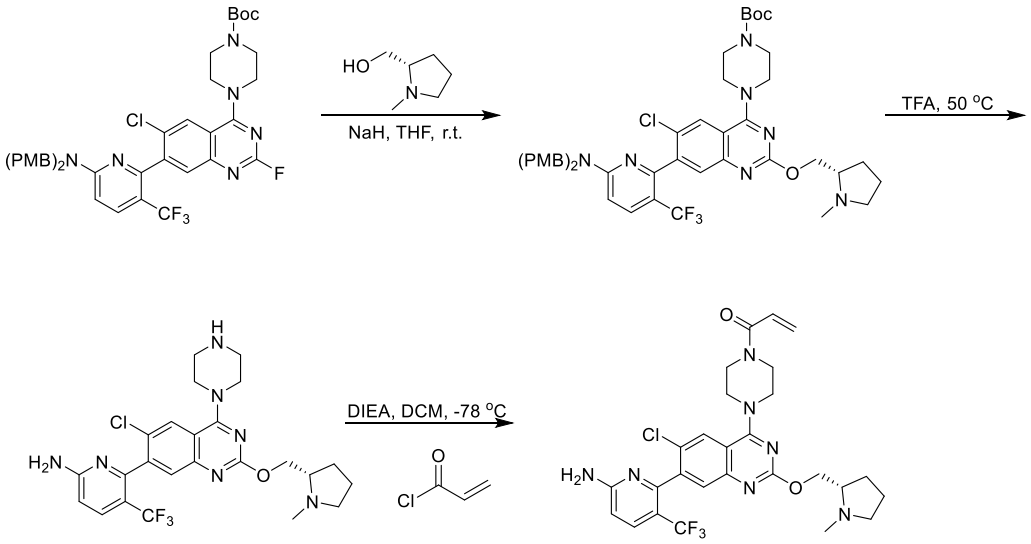
HPLC preparativa - Columna, CHIRALPAK IC-3, 0,46*5cm, 3um; Fase móvil, (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA):EtOH=50:50; detector, 254nm; flujo, 1,0 ml/min; temperatura: 25ºC para obtener 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (53 mg, 0,1 mmol, 9,5 % de rendimiento) (a 1,058 min) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 640,2 $[M+H]^+$

[0745] **Ejemplo 69:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,25 – 6,12 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 56,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51 – 4,19 (m, 3H), 4,19 – 3,91 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,45 (m, *J* = 25,6, 11,5, 5,3 Hz, 1H), 3,25 – 3,02 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 10,1, 5,3 Hz, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 7H), 2,24 – 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, *J* = 33,7, 14,9, 10,0, 6,0 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

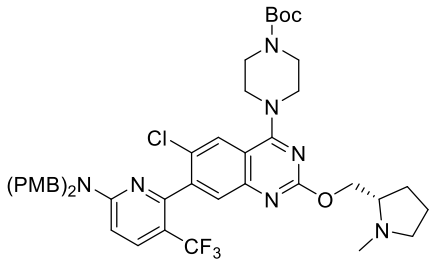
Ejemplo 70: (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

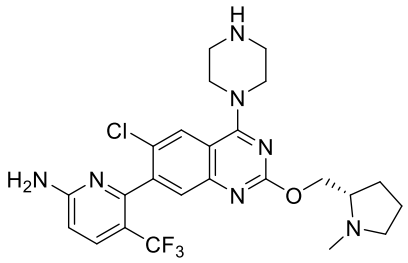


Etapa 1: *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



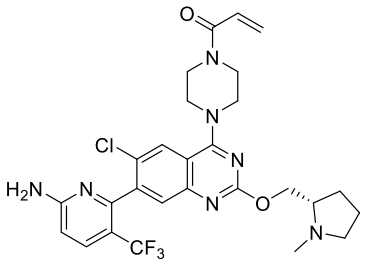
[0746] A una solución de *N*-metil-l-prolinol (45,0 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó hidruro de sodio (22,0 mg, 0,54 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución de reacción 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. 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 (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (210 mg, 0,24 mmol, 93,4 % de rendimiento). LC-MS: (ESI, *m/z*): 862,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: (*S*)-6-(6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0747] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,2300 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con acetonitrilo/agua (7/3) para obtener (*S*)-6-(6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (90 mg, 0,17 mmol, 74,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 522,2 $[M+H]^+$

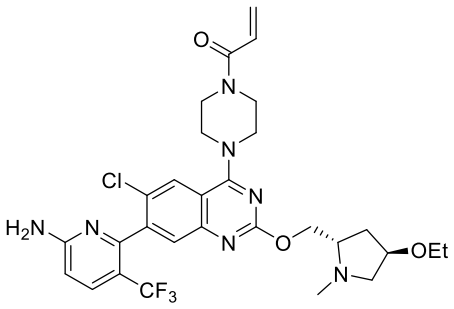
Etapa 3: (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



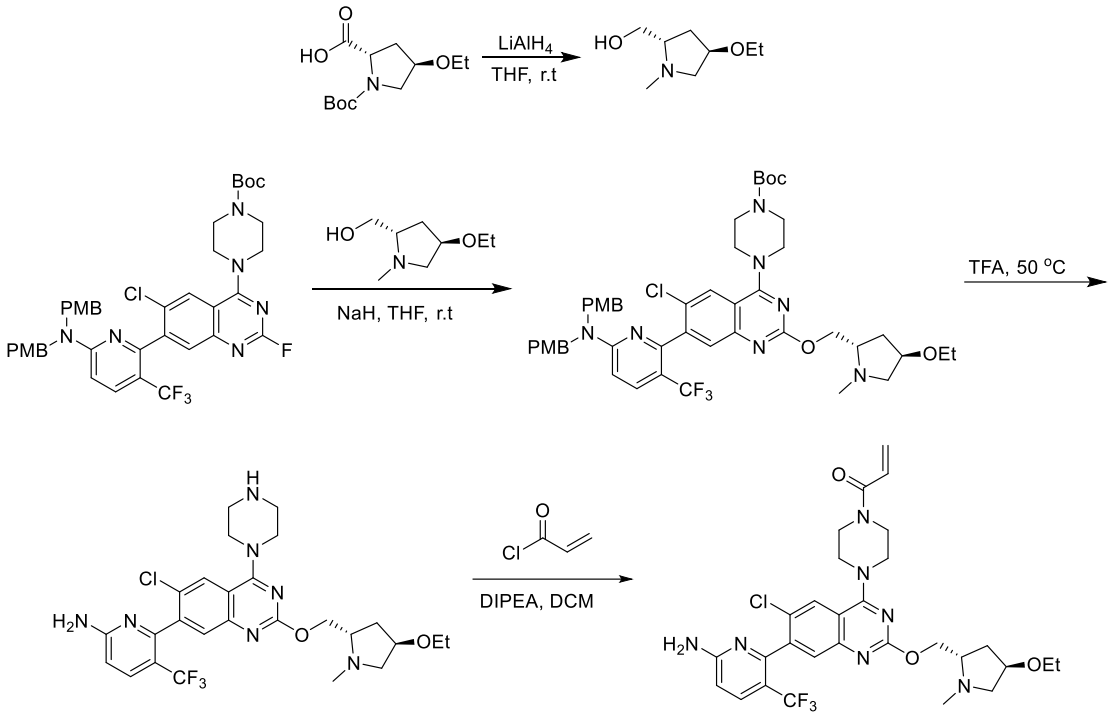
[0748] Una solución de (*S*)-6-(6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,19 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,74 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (17,0 mg, 0,19 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (19,3 mg, 0,034 mmol, 17,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 576,2 $[M+H]^+$

[0749] **Ejemplo 70:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 10,0, 16,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,36 – 4,33 (m, 1H), 4,19 – 4,15 (m, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 8H), 2,96 – 2,95 (m, 1H), 2,68 – 2,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 576,2 $[M+H]^+$.

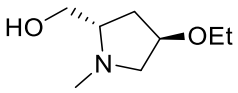
Ejemplo 71: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

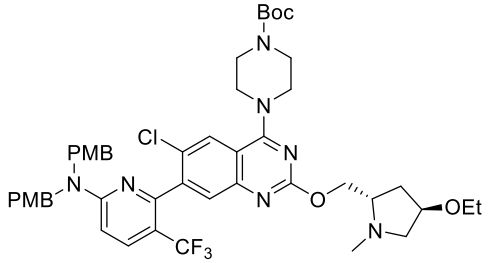


Etapa 1: ((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metanol



[0750] Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-ter-butoxicarbonil-4-etoxi-pirrolidin-2-carboxílico (600,0 mg, 2,31 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de litio y aluminio (352,0 mg, 9,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener ((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (150 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 160,1 $[M+H]^+$

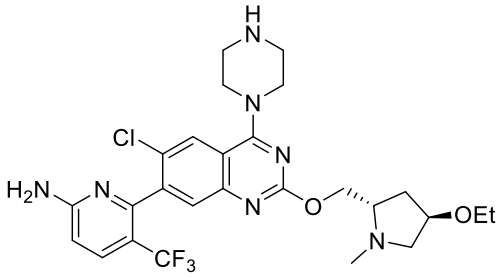
Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0751] A una solución de ((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (84,0 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó hidruro de sodio (21,6 mg, 0,54 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos.

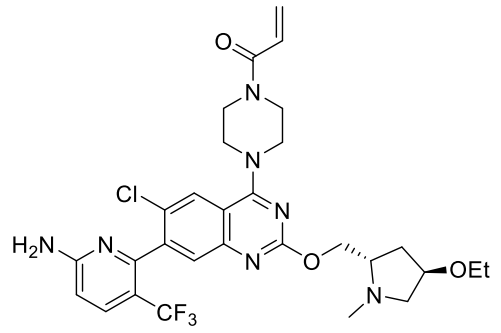
Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. 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 *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (160 mg, 0,18 mmol, 67,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 906,4 $[M+H]^+$

Etapa 3: 6-(6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0752] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (150,0 mg, 0,17 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a 50 °C durante 6 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante C18 cromatografía flash que se eluyó con acetonitrilo/agua (7/3) para obtener 6-(6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80 mg,0,14 mmol, 85,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 566,2 $[M+H]^+$

Etapa 4: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

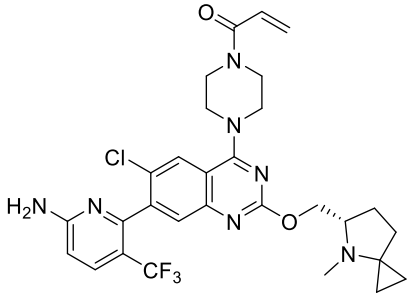


[0753] Una solución de 6-(6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-

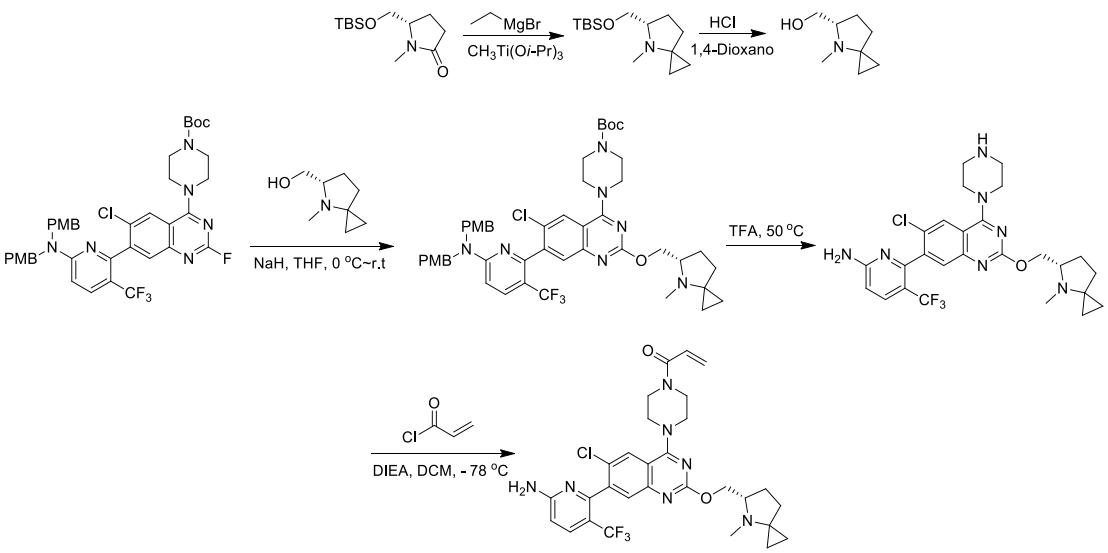
(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (70,1 mg, 0,12 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (48,1 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó por goteo cloruro de acriloílo (12,0 mg, 0,13 mmol) al sistema de reacción y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (32,9 mg, 0,053 mmol, 42,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0754] **Ejemplo 71:** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 1H), 6,71 – 6,66 (m, 1H), 6,31 – 6,25 (m, 1H), 5,86 – 5,75 (m, 1H), 4,52 – 4,48 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,56 – 3,36 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 620,3 $[M+H]^+$.

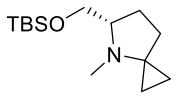
Ejemplo 72: (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4] -heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

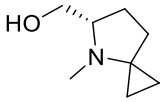


Etapa 1: (*S*)-5-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-4-azaspiro[2,4]heptano



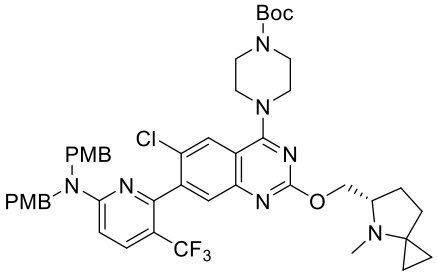
[0755] A una solución de (*S*)-5-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (ver Etapa 2 de los Ejemplos 64a y 64b) (3,0 g, 12,32 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), se agregó $CH_3Ti(Oi\text{-}Pr)_3$ (13,96 g, 49,3 mmol) a 25 °C en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas. Se agregó bromuro de etilmagnesio (13,14 g, 98,6 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (7/1) para obtener (*S*)-5-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-4-azaspiro[2,4]heptano (1,5 g, 5,87 mmol, 47,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 256,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: (*S*)-(4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metanol



[0756] Una solución de (*S*)-5-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-4-azaspiro[2,4]heptano (1,4 g, 5,48 mmol) en HCl/1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 50 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para obtener (*S*)-(4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metanol (300 mg, 2,12 mmol, 38,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 142,1 [M+H]+

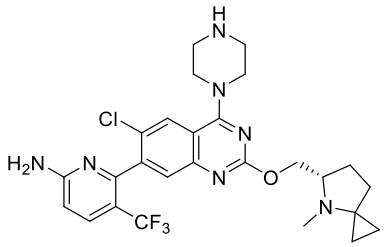
Etapa 3: *ter*-butil (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0757] Una solución de (*S*)-(4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metanol (148,0 mg, 1,05 mmol) e hidruro de sodio (60 %) (50,0 mg, 2,08 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se

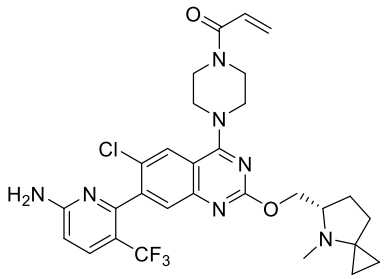
agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (8/1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (96 mg, 0,11 mmol, 41,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 888,5 $[M+H]^+$

Etapa 4: (*S*)-6-(6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro [2,4]heptan-5-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0758] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (80,0 mg, 0,09 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice que se eluyó con diclorometano / metanol (7/1) para obtener (*S*)-6-(6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (40 mg,0,073 mmol, 81,1 % de rendimiento) se obtuvo. LC-MS: (ESI, m/z): 548,2 $[M+H]^+$

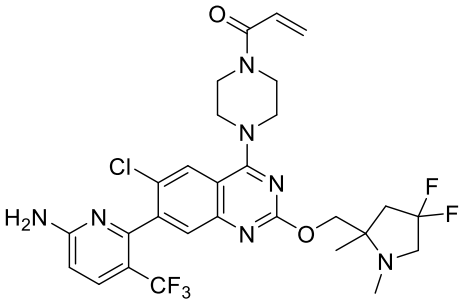
Etapa 5: (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



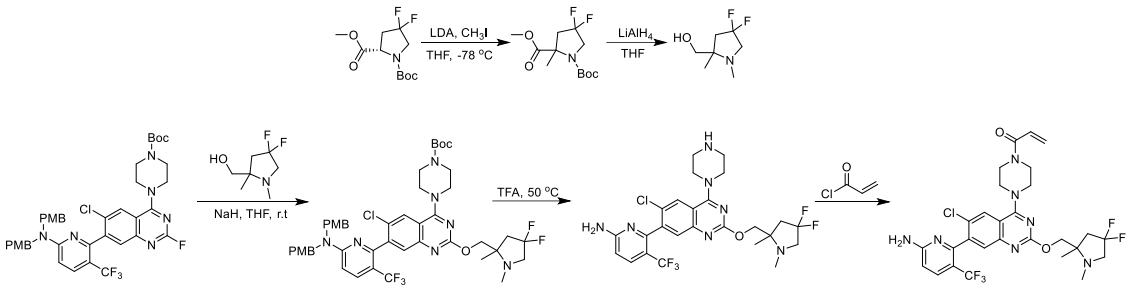
[0759] Una solución de (*S*)-6-(6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (30,0 mg, 0,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (22,0 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (5,0 mg, 0,06 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10,8 mg,0,018 mmol, 32,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 602,3 $[M+H]^+$. Condiciones de HPLC preparativa: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (40 %~ 62 % en 7 min); detector, UV 220 nm.

[0760] **Ejemplo 72:** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,72 – 6,50 (m, 2H), 6,48 – 6,23 (m, 1H), 5,89 – 5,68 (m, 1H), 5,03-4,82 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,02 – 3,73 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H),1,89-1,72 (m, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,52 (s, 1H), 0,31 (s, 1H).

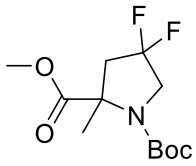
Ejemplo 73: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

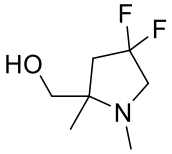


Etapa 1: 1-(*ter*-butil) 2-metil 4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato



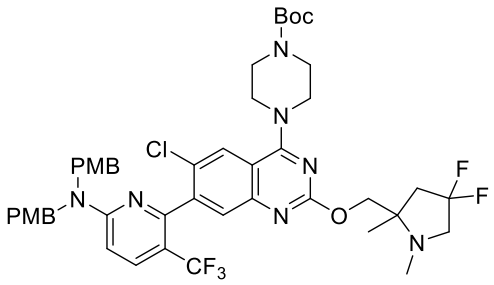
[0761] Una solución de 1-*ter*-butil 2-metil (*2S*)-4, 4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (3,0 g, 11,31 mmol) y diisopropilamida de litio (6,8 ml, 13,57 mmol, 2M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano (25 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas en nitrógeno. Se agregó por goteo yodometano (2,09 g, 14,7 mmol) al sistema de reacción y se agitó a -78 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Se obtuvo el producto crudo deseado 1-(*ter*-butil) 2-metil 4, 4-difluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (2,6 g, 9,3097 mmol, 82,3 % de rendimiento). LC-MS: (ESI, *m/z*): 280,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: (4, 4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metanol



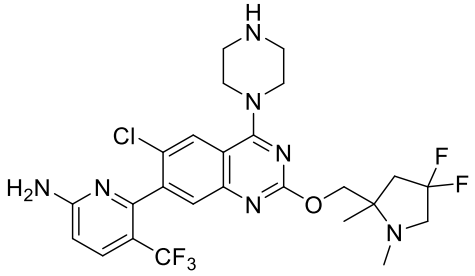
[0762] Una solución de 1-(*ter*-butil) 2-metil 4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (2,5 g, 8,95 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó hidruro de litio y aluminio (1,36 g, 35,81 mmol) al sistema de reacción y se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo (4,4-difluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)metanol (1,3 g, 7,87 mmol, 87,9 % de rendimiento) se obtuvo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 166,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0763] Una solución de (4,4-difluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)metanol (130,0 mg, 0,79 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se agregó el hidruro de sodio (19,0 mg, 0,79 mmol) y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (400,0 mg, 0,52 mmol) y se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y 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 *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (286 mg, 0,31 mmol, 60,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 912,4 $[M+H]^+$

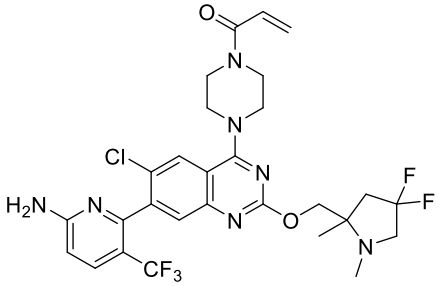
Etapa 4: 6-(6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0764] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (276,0 mg, 0,30 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (25 ml) se agitó a 50 °C durante 8 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y 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 (97:3) para obtener 6-(6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-

dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (120 mg, 0,21 mmol, 69,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 572,2 $[M+H]^+$

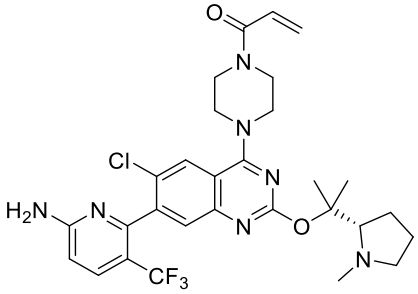
Etapa 5: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



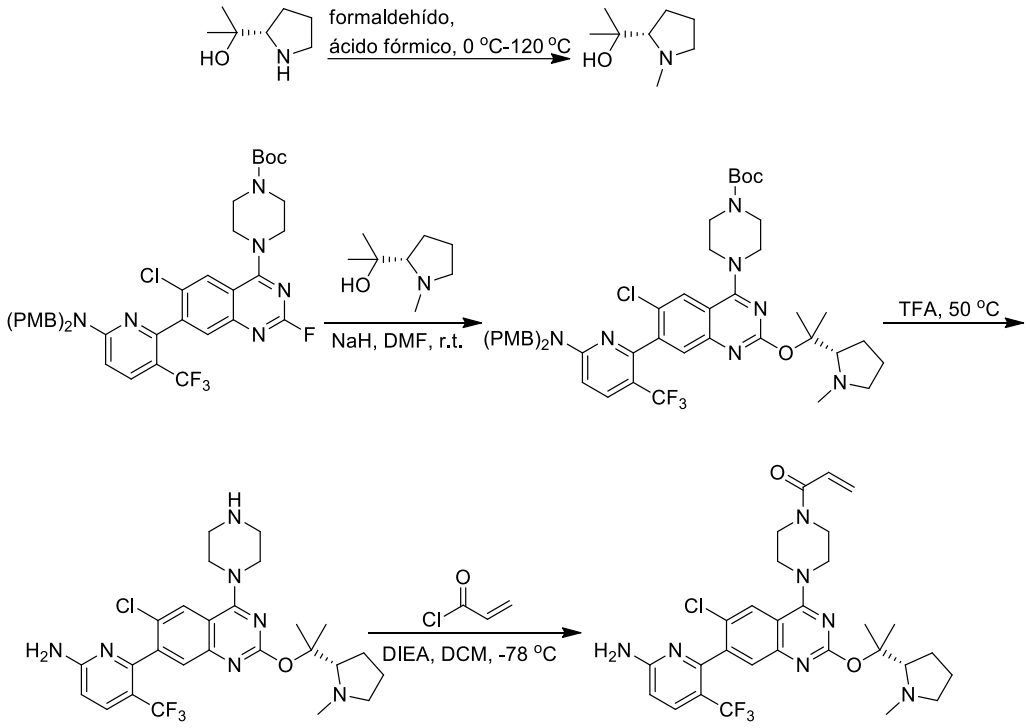
[0765] Una solución de 6-(6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (110,0 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (75,0 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó por goteo cloruro de acriloílo (18,0 mg, 0,20 mmol) al sistema de reacción y se agitó a -78 °C durante 30 min. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (54,5 mg, 0,09 mmol, 45,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0766] **Ejemplo 73:** LC-MS: (ESI, m/z): 626,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,34-6,18 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 4,06-3,84 (m, 8H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,69-2,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).

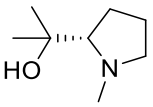
Ejemplo 74: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[1-metil-1-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

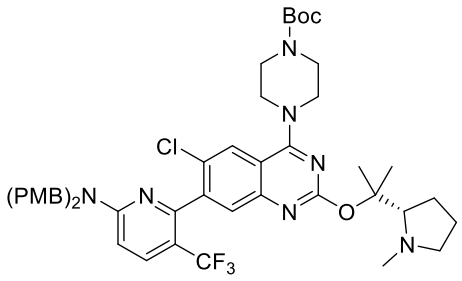


Etapa 1: 2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]propan-2-ol



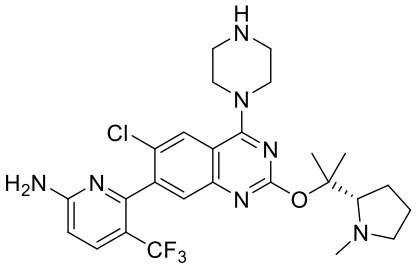
[0767] 2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propan-2-ol (1,0 g, 7,74 mmol) se agregó a 0,2 ml de ácido fórmico a 0 °C, y luego, 0,15 ml de formaldehído acuoso al 40 %. Luego la mezcla se sometió a reflujo a 120 °C durante 24 horas. Una vez que se completó, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 5N y se evaporó. El residuo se disolvió en una cantidad de agua, se saturó con hidróxido de sodio y se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados se secaron en carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (96/4) para obtener 510 mg (46 %) de 2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]propan-2-ol como un sólido marrón amarillento. LC-MS: (ESI, *m/z*): 144,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: ter-butil (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



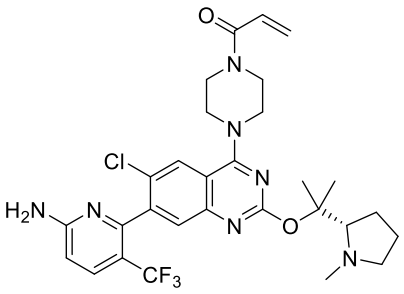
[0768] A una solución de 2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]propan-2-ol (112,01 mg, 0,78 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (22 ml), se agregó hidruro de sodio (125,13 mg, 3,13 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (300,0 mg, 0,39 mmol) y 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. 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 (4 %) para obtener 105 mg (30,2 %) de *ter*-butil (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 890,4 $[M+H]^+$

Etapa 3: (S)-6-(6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0769] Una solución de *ter*-butil (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (96,0 mg, 0,11 mmol) en ácido trifluoroacético (21 ml, 0,11 mmol) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El crudo se usó en la siguiente reacción. LC-MS: (ESI, *m/z*): 550,4 $[M+H]^+$

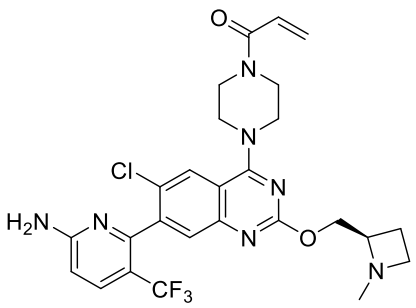
Etapa 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[1-metil-1-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



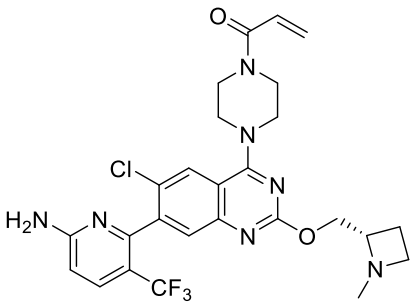
[0770] A una solución de (S)-6-(6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (59,0 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (55,35 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (19 ml), se agregó cloruro de acriloílo (6,8 mg, 0,08 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante 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 residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: 10 mmol de bicarbonato de amonio en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 8 mg (12,3 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[1-metil-1-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 604,4 $[M+H]^+$.

[0771] **Ejemplo 74:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,4, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 8H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,57-1,52 (m, 6H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 604,4 $[M+H]^+$.

Ejemplos 75a y 75b: (*R*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 75a**) y (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 75b**)

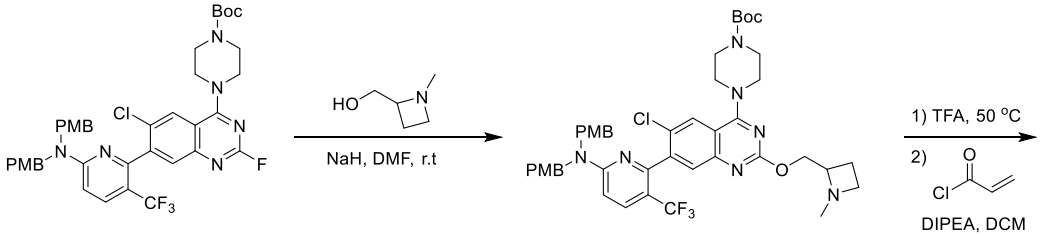


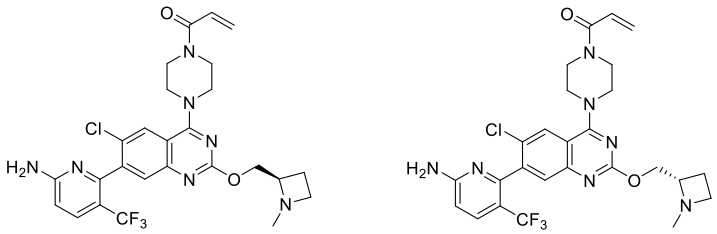
75a



75b

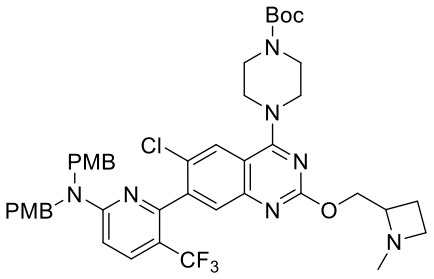
Vía de síntesis





75a 75b

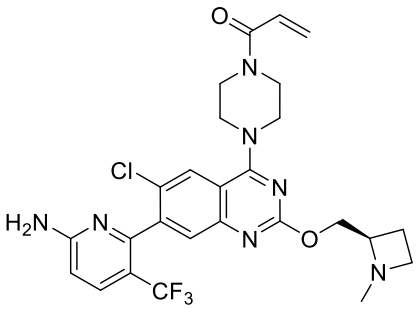
Etapa 1: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1-metilazetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



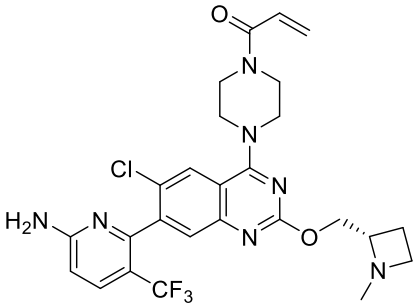
[0772] Una solución de (1-metilazetidin-2-il)metanol (39,5 mg, 0,3 mmol) e hidruro de sodio (60 % de pureza) (23,4 mg, 0,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (150,0 mg, 0,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 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. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1-metilazetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (120,0 mg, 0,1 mmol, 72 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 848,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: (*R*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 75a**) y (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 75b**)



75a



75b

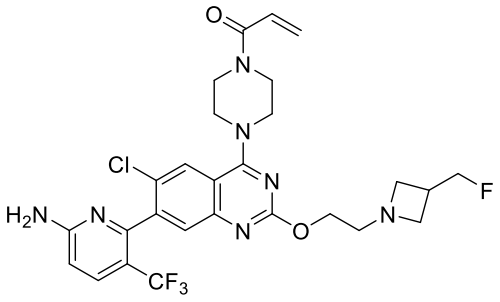
[0773] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1-metilazetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (100,0 mg, 0,1 mmol) en ácido trifluoroacético (2,6 ml, 35,3 mmol) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. La mezcla resultante se volvió a disolver en diclorometano (1 ml) y se agregaron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (76,1 mg, 0,5 mmol) y cloruro de acriloílo (17,8 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm, 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo: 60 ml/min; para obtener los diastereoisómeros como un aceite incoloro. Los diastereoisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa quiral (Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3um; Fase móvil A:(Hex :DCM=3:1) (0,1 % de DEA): IPA=80:20) para obtener (*R*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 75a**) (6,1 mg, 0,01 mmol, 5,5 % de rendimiento) como un sólido blanco y (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilazetidin-2-

il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 75b**) (6,6 mg, 0,01 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

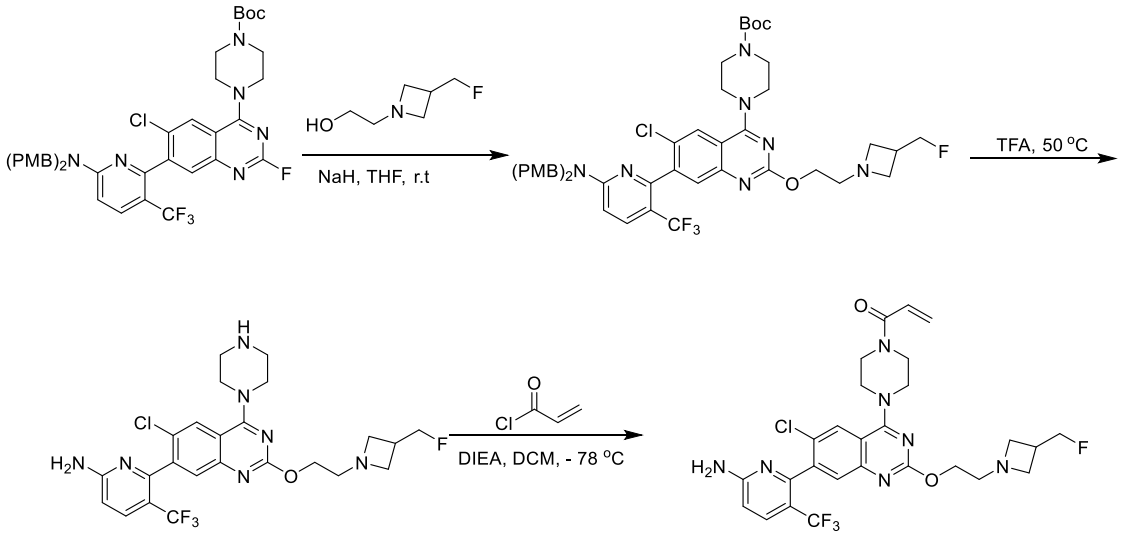
[0774] **Ejemplo 75a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 562,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,85 – 3,77 (m, 8H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,26 – 1,23 (m, 2H). HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3um; detectada a 254 nm; (Hex :DCM=3:1) (0,1 % de DEA): IPA=80:20; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 3,723 min; (pico más rápido).

[0775] **Ejemplo 75b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 562,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,85 – 3,77 (m, 8H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,26 – 1,23 (m, 2H). HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3um; detectada a 254 nm; (Hex :DCM=3:1) (0,1 % de DEA): IPA=80:20; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 4,650 min; (pico más lento).

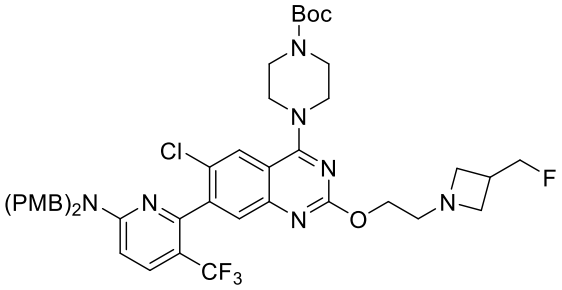
Ejemplo 76: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

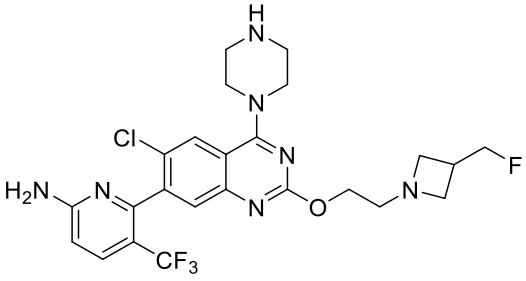


Etapa 1: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



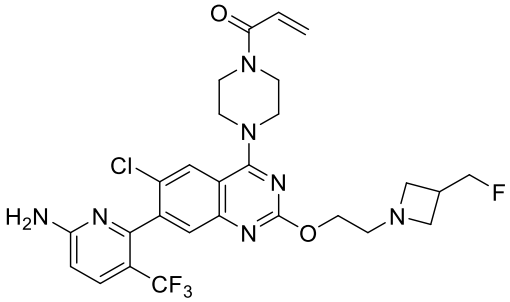
[0776] Se agregó una solución de 2-[3-(fluorometil)azetidin-1-il]etanol (70,0 mg, 0,5300 mmol) e hidruro de sodio (20,0 mg, 0,5 mmol, 60 % de pureza) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*): 880,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0777] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (241,0 mg, 0,27 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con metanol/agua (25:75) para obtener 6-(6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140 mg, 0,25 mmol, 94,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 540,2 $[M+H]^+$

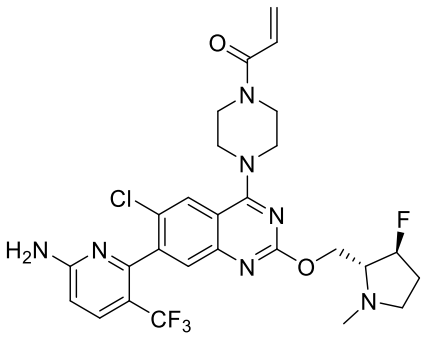
Etapa 3: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



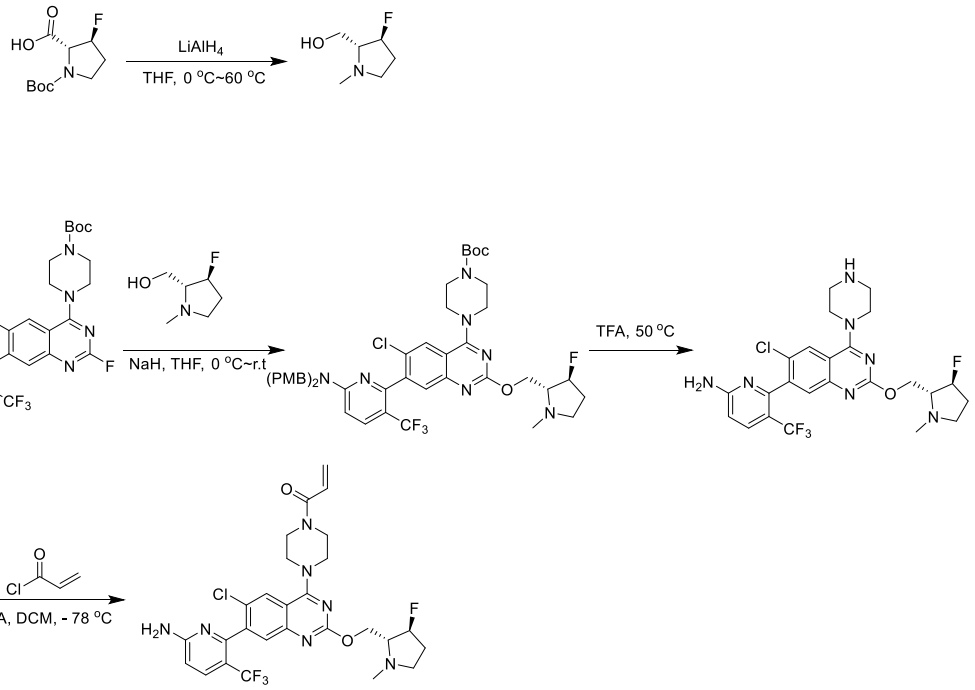
[0778] Una solución de 6-(6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140,0 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,52 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (24,0 mg, 0,27 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con acetonitrilo/agua (25:75) para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna Xselect CSH OBD, 30*150mm, 5um, n; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min produjo 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona, sal del ácido fórmico (16,8 mg, 0,026 mmol, 10,1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0779] **Ejemplo 76:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 594,1 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00-6,67 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,1, 16,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,1, 10,5 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,93-3,70 (m, 8H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 3H).

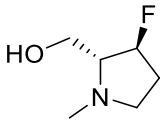
Ejemplo 77: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2R, 3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



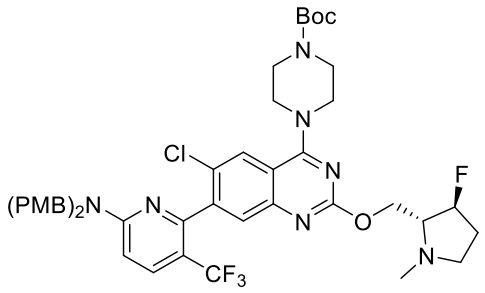
Etapa 1: [(2*R*, 3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol



[0780] Se agregó hidruro de litio y aluminio (146,63 mg, 3,86 mmol) a una solución de ácido (2R,3S)-1-ter-butoxicarbonil-3-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (450,0 mg, 1,93 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) a 0 °C. La reacción luego se calentó hasta 60 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió y se inactivó con agua, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (96/4) para obtener 80 mg (31 %) de [(*2R, 3S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 134,3 $[M+H]^+$.

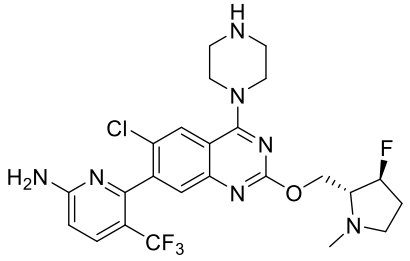
Etapa 2: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-

carboxilato



[0781] A una solución de [(2R,3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (138,85 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml), se agregó hidruro de sodio (166,84 mg, 4,17 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 hora. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (400,0 mg, 0,52 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron 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 69 mg (15 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 880,5 $[M+H]^+$.

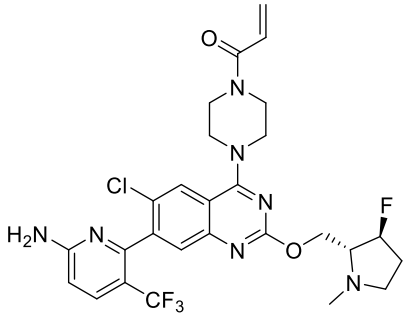
Etapa 3: 6-[6-cloro-2-[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0782] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (61,0 mg, 0,07 mmol) en ácido trifluoroacético (16 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El pH se ajustó a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 37 mg de 6-[6-cloro-2-[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-

piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 540,3 $[M+H]^+$

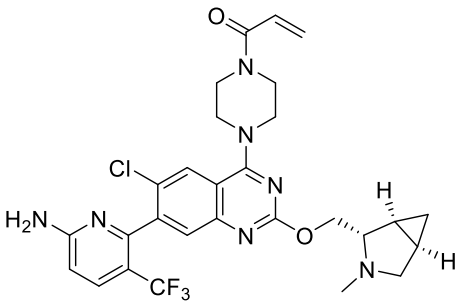
Etapa 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*R*, 3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



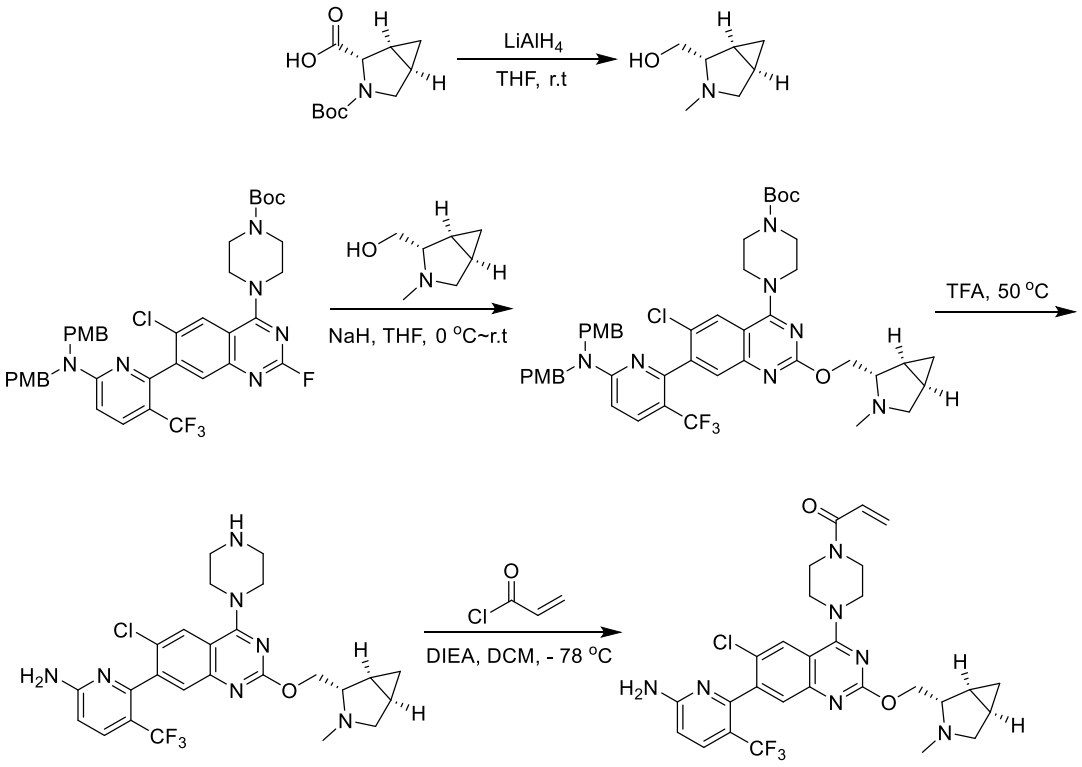
[0783] A una solución de 6-[6-cloro-2-[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (37,0 mg, 0,07 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (35,36 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (4,6 ml), se agregó cloruro de acriloílo (3,72 mg, 0,04 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: TFA en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 7,5 mg (18,4 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 594,1 $[M+H]^+$

[0784] **Ejemplo 77:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,98-6,78 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 52,0, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 6H), 3,76 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 6,8, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 594,1 $[M+H]^+$.

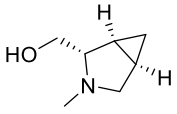
Ejemplo 78a: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



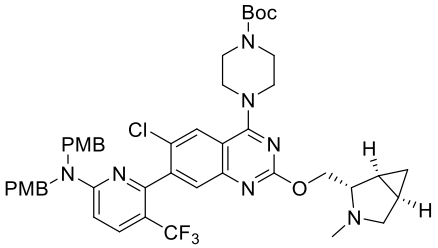
Etapa 1: ((*1S,2S,5R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol



[0785] Una solución de ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-3-(ter-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (200,0 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó hidruro de litio y aluminio (67,0 mg, 1,77 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener ((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (90 mg, 0,71 mmol, 80,4 % de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*):

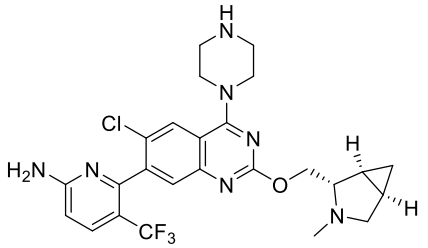
128,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0786] Una solución de ((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (100,0 mg, 0,7900 mmol) e hidruro de sodio (32,0 mg, 1,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol), y la reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano /metanol (97:3) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (56 mg, 0,06 mmol, 24,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 874,4 $[M+H]^+$.

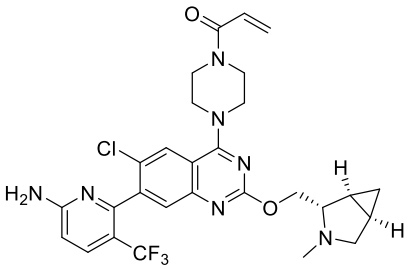
Etapa 3: 6-(6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0787] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (83,0 mg, 0,09 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se concentró para obtener 6-(6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (25 mg, 0,05 mmol, 89 %

de rendimiento). LC-MS: (ESI, *m/z*): 534,1 $[M+H]^+$

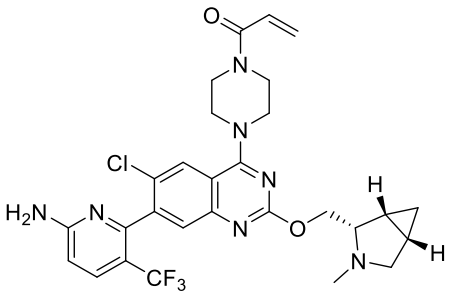
Etapa 4: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



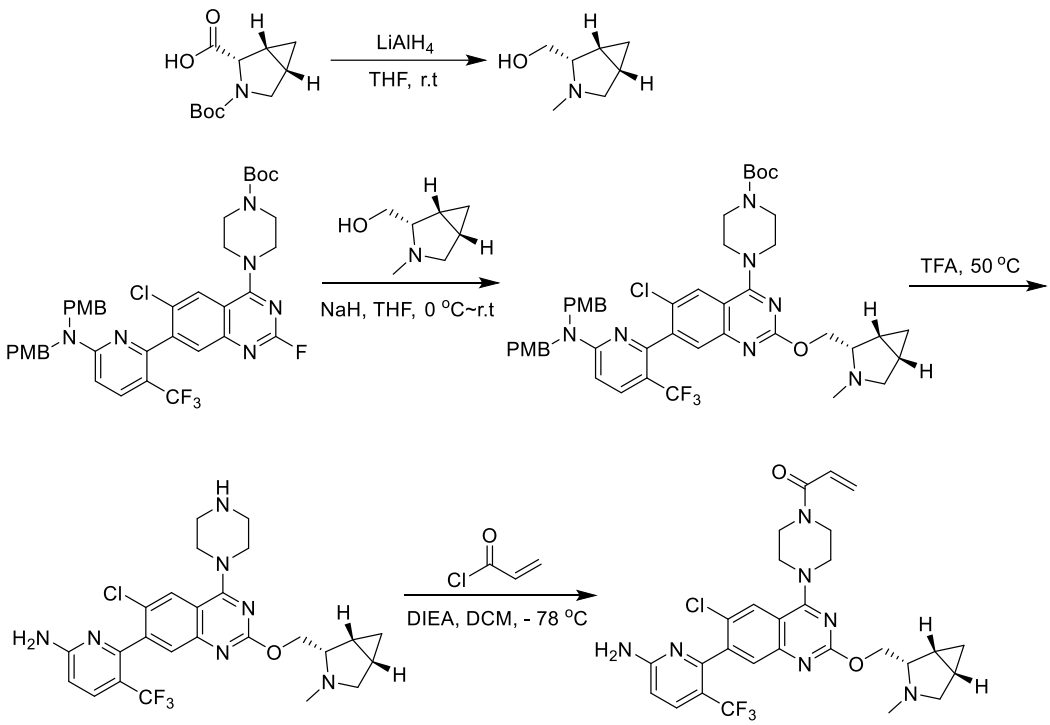
[0788] Una solución de 6-(6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,09 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (37,0 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (9,0mg, 0,10mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con diclorometano (3×5 ml). La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa - Columna: columna Xselect CSH OBD 30*150mm 5um, n; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (15,2 mg, 0,03mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0789] **Ejemplo 78a:** LC-MS: (ESI, m/z): 588,3 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,05-3,86 (m, 8H), 3,13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 9, 3,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 1H), 0,45-0,26 (m, 1H).

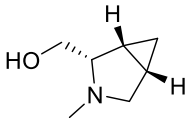
Ejemplo 78b: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



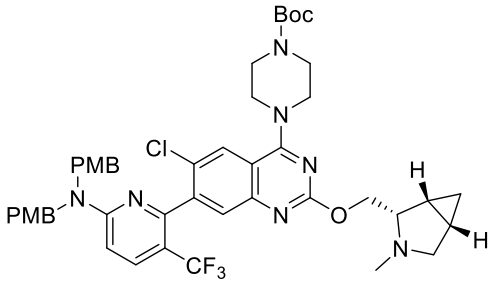
Etapa 1: ((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol



[0790] Una solución de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*ter*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (200,0 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó hidruro de litio y aluminio (67,0 mg, 1,77 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener ((1*R*, 2*S*, 5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (86 mg, 0,68 mmol, 76,8 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 128,1 $[M+H]^+$

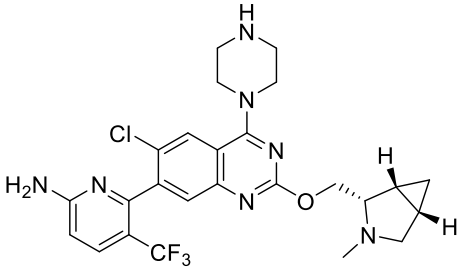
Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-

2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0791] Una solución de ((1R, 2S, 5S)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (100,0 mg, 0,79 mmol) e hidruro de sodio (32,0 mg, 1,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol), y la reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97:3) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (93 mg, 0,11 mmol, 40,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 874,4 $[M+H]^+$

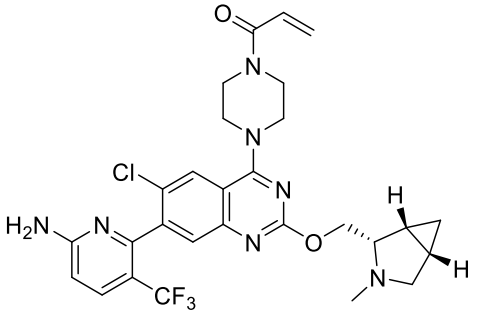
Etapa 3: 6-(6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0792] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (83,0 mg, 0,09 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se concentró para obtener 6-(6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (40 mg, 0,09 mmol, 70,2 % de rendimiento). LC-MS: (ESI, *m/z*): 534,1 $[M+H]^+$

Etapa 4: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-

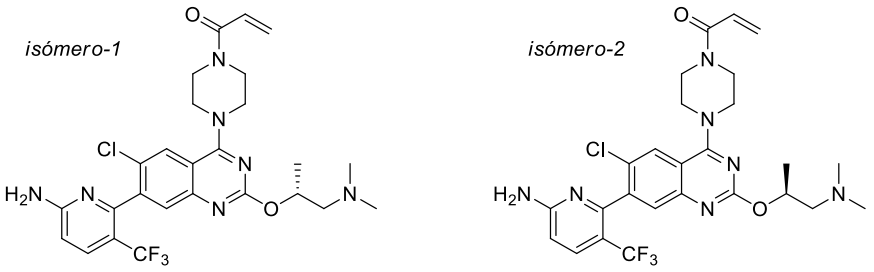
azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



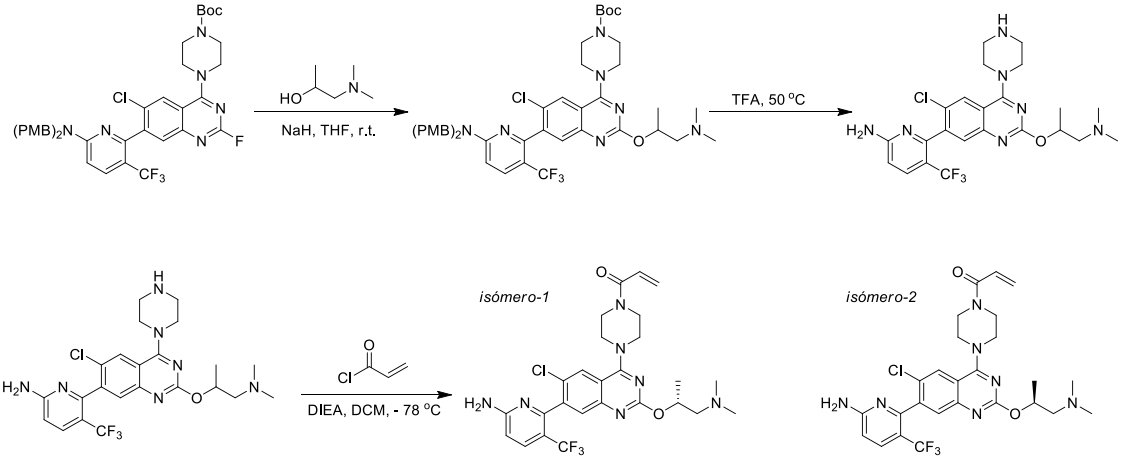
[0793] Una solución de 6-(6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,09 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (37,0 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó cloruro de acriloílo (10 mg, 0,10 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se aisló adicionalmente mediante HPLC preparativa - Columna: columna Xselect CSH OBD, 30*150mm, 5um, n; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (15,4 mg, 0,026 mmol, 37,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0794] **Ejemplo 78b:** LC-MS: (ESI, m/z): 588,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 10,8, 10,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2 Hz, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,14-3,68 (m, 8H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 1H), 0,63-0,47 (m, 1H).

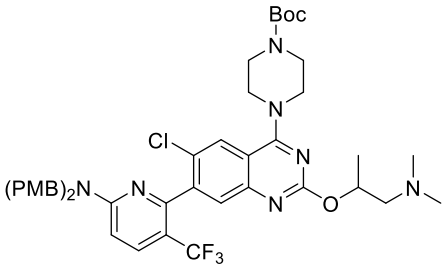
Ejemplos 79a y 79b: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona y (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

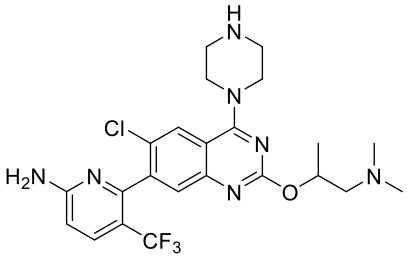


Etapa 1: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



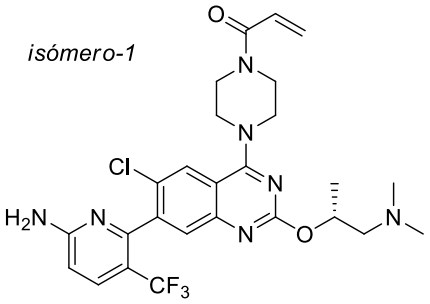
[0795] Una solución de 1-dimetilamino-2-propanol (40,0 mg, 0,39 mmol) e hidruro de sodio (10,0 mg, 0,4200 mmol, 60 % de pureza) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 850,2 $[M+H]^+$

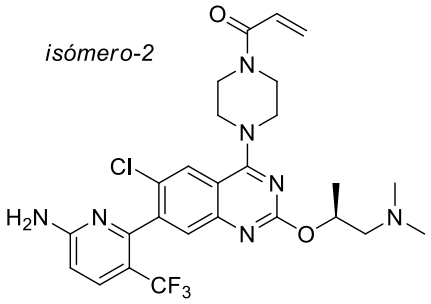
Etapa 2: 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0796] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (243,0 mg, 0,29 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró al vacío, y el producto resultante se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*): 510,2 $[M+H]^+$

Etapa 3: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona y (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona





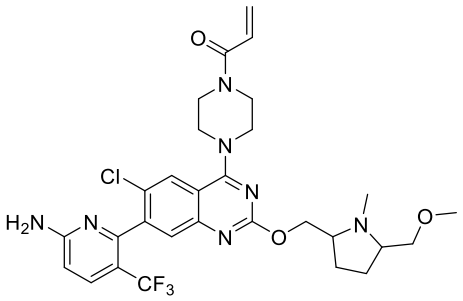
[0797] Una solución de 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (60,0 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (11,0 mg, 0,12 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna Xselect CSH OBD, 30*150mm, 5um, n; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min. El resultante se purificó mediante HPLC preparativa quiral - Columna: CHIRALPAK IC, 2*25cm, 5um; Fase móvil A:Hex:DCM=3:1(10mM de NH_3-MeOH)--HPLC, Fase móvil B:MeOH--HPLC; velocidad de flujo:18 ml/min para obtener 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-metil-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (8,1 mg, 0,014 mmol, 12,2 % de rendimiento) como un sólido blanco y 1-[4-

[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1R)-2-(dimetilamino)-1-metil-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (9,5 mg, 0,016 mmol, 14,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

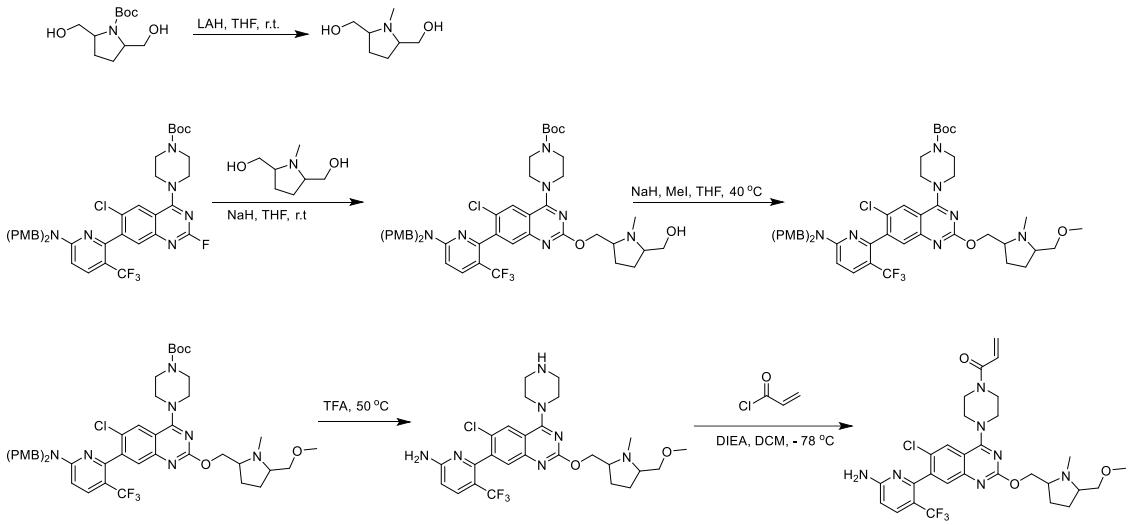
[0798] **Ejemplo 79a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 564,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 12,0, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,95-3,62 (m, 8H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,35-1,20 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 3/1)(0,1 % de dietilamina) / metanol = 7/3; velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,2 min (pico más rápido).

[0799] **Ejemplo 79b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 564,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,93-3,65 (m, 8H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,40-1,29 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5cm;3um); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 3/1)(0,1 % de dietilamina) / metanol = 7/3; velocidad de flujo = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 3,0 min (pico más lento).

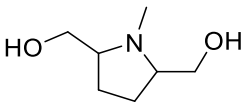
Ejemplo 80: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

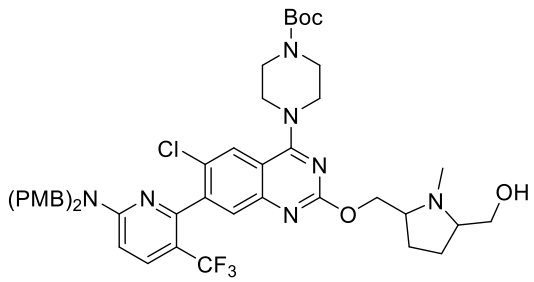


Etapa 1: (1-metilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol



[0800] Una solución de *ter*-butil 2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (1500,0 mg, 6,49 mmol) e hidruro de litio y aluminio (369,0 mg, 9,72 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se agitó a 25 °C durante 8 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (1:4) para obtener (1-metilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (500 mg, 3,44 mmol, 53,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 146,2 $[M+H]^+$

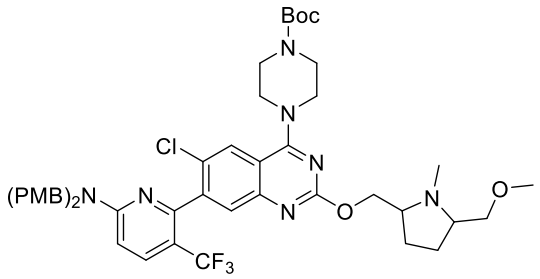
Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0801] Una solución de (1-metilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (76,0 mg, 0,52 mmol) e hidruro de sodio (40,0 mg, 1mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua, se concentró. El residuo se purificó mediante

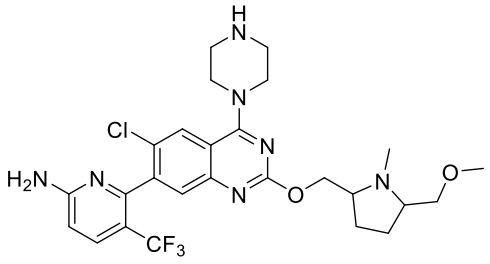
cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (5:95) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (120 mg, 0,13 mmol, 51,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 892,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0802] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (100,0mg, 0,11 mmol) e hidruro de sodio (9,0 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 40 °C durante 5 minutos. Luego se agregó yodometano (32,0 mg, 0,23 mmol) y se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con acetonitrilo/agua (97:3) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (50 mg, 0,055 mmol, 49,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 906,4 $[M+H]^+$.

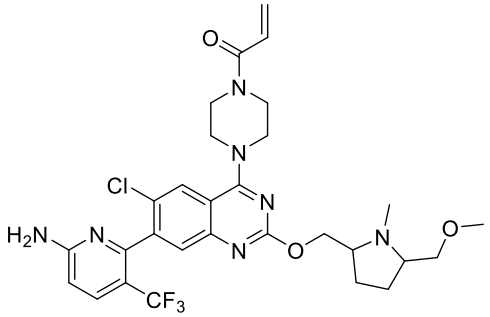
Etapa 4: 6-(6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0803] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (10,0 mg, 0,01 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,8 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez que se completó, la

reacción se concentró, y el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*): 566,3 $[M+H]^+$

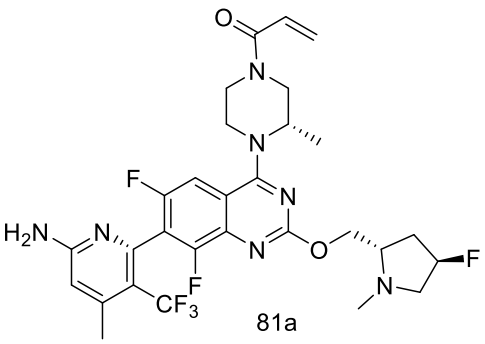
Etapa 5: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



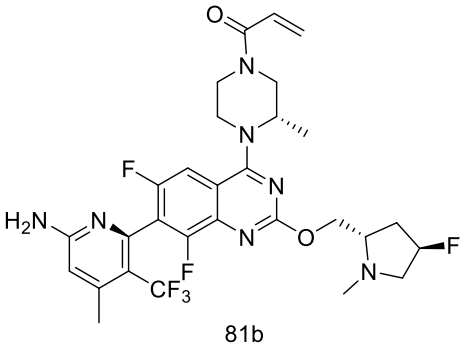
[0804] Una solución de 6-(6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,33 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (15,0 mg, 0,17 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con acetonitrilo/agua (95:5) para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min para obtener formiato de 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (34,4 mg, 0,051 mmol, 30,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0805] **Ejemplo 80:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 620,4 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD, *ppm*) *δ* 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* = 10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,10-3,89 (m, 10H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,78-2,53 (m, 3H), 2,20-1,87 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 2H).S

Ejemplos 81a y 81b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 81a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 81b**) (2 atropisómeros)

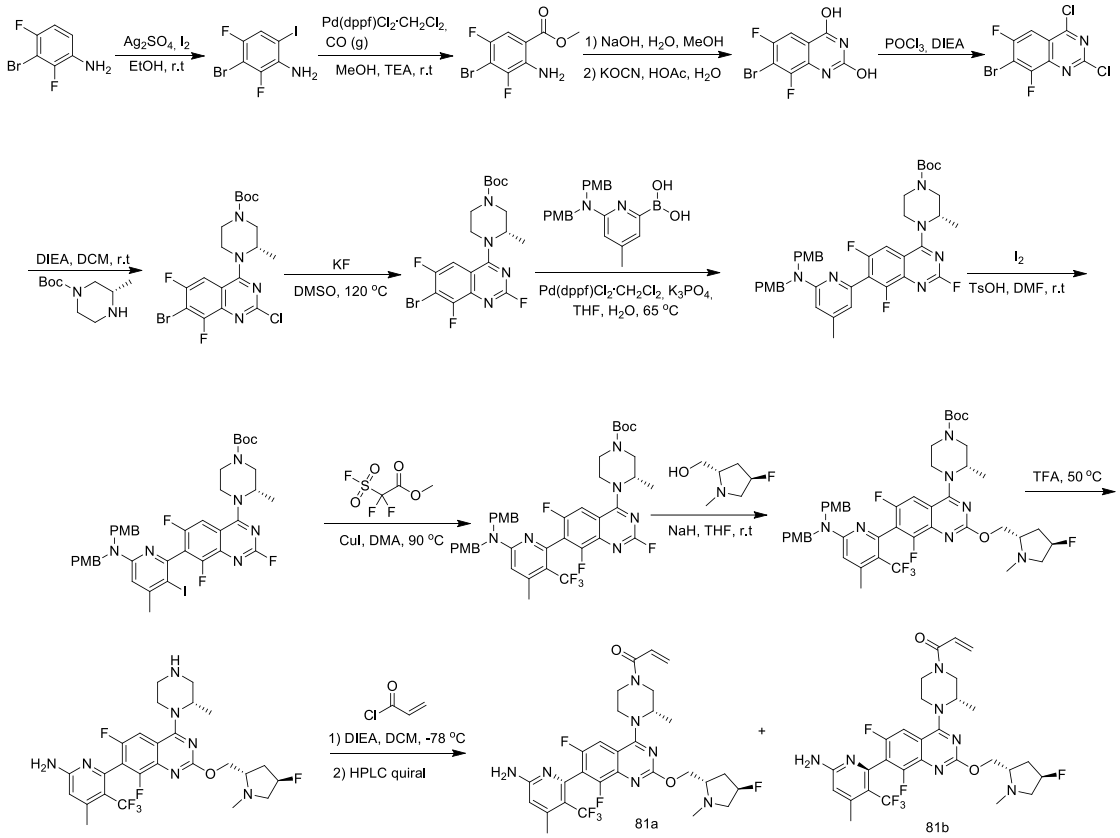


81a

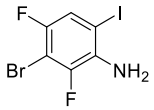


81b

Vía de síntesis

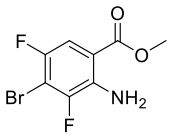


Etapa 1: 3-bromo-2,4-difluoro-6-yodoanilina



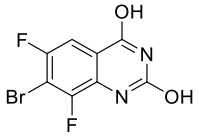
[0806] Una solución de 3-bromo-2,4-difluoroanilina (10,0 g, 48,08 mmol) y sulfato de plata (14,98 g, 48,32 mmol) y yodo (13,5 g, 53,15 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 20 °C durante 4 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró en gel de sílice. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con éter de petróleo para obtener 3-bromo-2,4-difluoro-6-yodoanilina (15 g, 44,92 mmol, 93,4 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 333,9 $[M+H]^+$

Etapa 2: metil 2-amino-4-bromo-3,5-difluorobenzoato



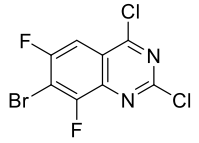
[0807] En monóxido de carbono, una solución de 3-bromo-2,4-difluoro-6-yodoanilina (15,0 g, 44,92 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (3,3 g, 4,51 mmol) en metanol (500 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó trietilamina (21 ml, 314,47 mmol) y se agitó a 25 °C durante 8 horas. El solvente se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/97) para obtener metil 2-amino-4-bromo-3,5-difluoro-benzoato (8,6 g, 32,3 mmol) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 266,0 $[M+H]^+$

Etapa 3: 7-bromo-6,8-difluoroquinazolin-2,4-diol



[0808] Una solución de metil 2-amino-4-bromo-3,5-difluoro-benzoato (15,0 g, 56,4 mmol) y NaOH (4,5 g, 112,8 mmol) en agua (300 ml) y metanol (300 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez que metil 2-amino-4-bromo-3,5-difluoro-benzoato se eliminó, el sistema de reacción se lavó con dietiléter. Luego el pH de la solución se ajustó a 4 con HOAc (30 ml, 56,4 mmol). A la solución resultante, se agregó KOCN (11,4 g, 140,53 mmol) y se agitó a 40 °C durante 3 horas. Esta operación se repitió tres veces hasta que se formó la mayor parte del intermediario en LCMS. Luego se agregó NaOH (90 g, 2256 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que se completó, el pH del sistema de reacción se ajustó a 4 con ácido clorhídrico concentrado. Los sólidos se recolectaron después de la filtración y se lavaron con agua para obtener 7-bromo-6,8-difluoroquinazolin-2,4-diol (5 g, 18,049 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido rojo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 276,9 $[M+H]^+$

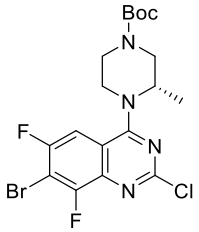
Etapa 4: 7-bromo-2,4-dicloro-6,8-difluoroquinazolina



[0809] Una solución de 7-bromo-6,8-difluoro-quinazolin-2,4-diol (5,0 g, 18,05mmol) en $POCl_3$ (150 ml) se agitó a 120 °C durante 5 minutos. Luego se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (46,7 g, 361,0 mmol) y se agitó a 120 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener 7-bromo-2,4-dicloro-

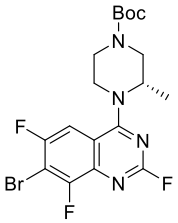
6,8-difluoro-quinazolina (4 g, aceite amarillo, crudo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 312,9 $[M+H]^+$

Etapa 5: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2-cloro-6,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



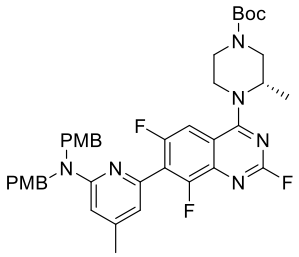
[0810] A una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-6,8-difluoro-quinazolina (4 g, crudo) en diclorometano (120 ml), se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (10 ml), la solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 minutos, luego se agregó *ter*-butil (*S*)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (5,96 g, 29,8 mmol), y la reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la solución resultante se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/4) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2-cloro-6,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (4,6 g, 9,6 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 477,0 [M+H]+

Etapa 6: *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



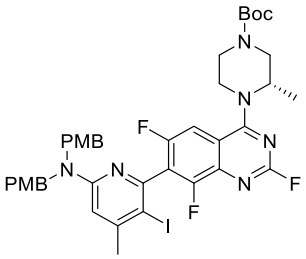
[0811] Una mezcla de *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2-cloro-6,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,0 g, 2,1 mmol) y fluoruro de potasio (2,5 g, 43,0 mmol) en DMSO (25 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas en nitrógeno. La reacción se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. 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 (*S*)-4-(7-bromo-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (600 mg,1,3 mmol, 62,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): 461,1 [M+H]+

Etapa 7: *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0812] A una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-bromo-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 1,08 mmol), ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico (850,0 mg, 2,17 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano (90,0 mg, 0,11 mmol), en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (6 ml), se agregó fosfato de potasio (460,0 mg, 2,17 mmol) a 65 °C en nitrógeno. La solución resultante se agitó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se concentró, y 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 *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (650 mg, 0,89 mmol, 82,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 729,3 [M+H]+.

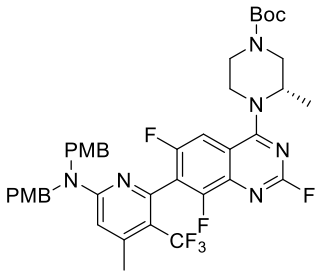
Etapa 8: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0813] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,69 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (12,0 mg, 0,07 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó NIS (309,0 mg, 1,37 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua 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 éter de petróleo/acetato de etilo (30/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0,23 mmol, 34,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 855,2

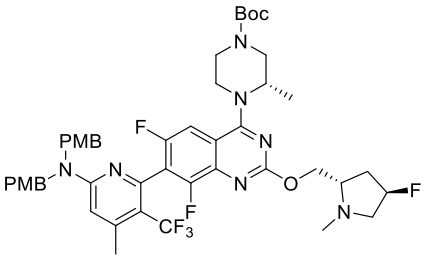
$[M+H]^+$.

Etapa 9: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0814] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,59 mmol) y CuI (450,0mg, 2,36mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Luego se agregó metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (1130,0 mg, 5,88 mmol) y se agitó a 90 °C durante 3 horas en nitrógeno. La reacción se concentró, y 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 *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (430 mg,0,54 mmol, 92,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 797,3 $[M+H]^+$.

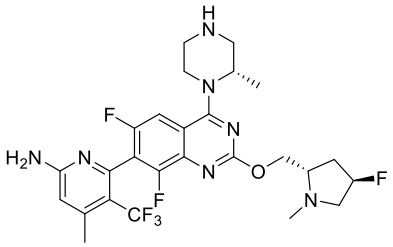
Etapa 10: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0815] Una solución de ((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (168,0 mg, 1,26 mmol) y NaH (101,6 mg, 2,54 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (500,0 mg, 0,63 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua 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

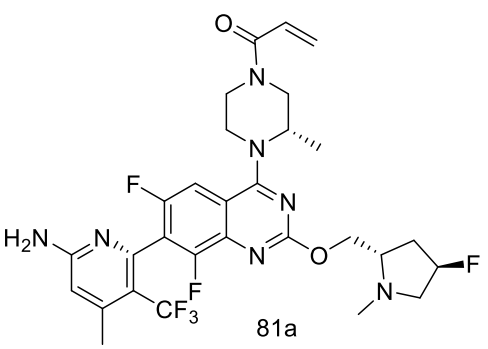
mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (4/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (350 mg,0,38 mmol, 61,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): 910,4 $[M+H]^+$

Etapa 11: 6-(6,8-difluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

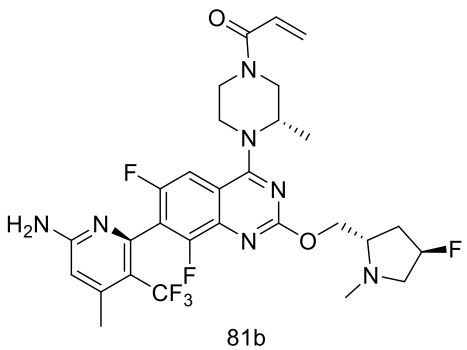


[0816] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (350,0 mg, 0,38 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 6 horas. Una vez que se completó, el solvente se concentró al vacío para obtener 6-(6,8-difluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200 mg, crudo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): 570,2 [M+H]+

Etapa 12: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 81a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 81b**) (2 atropisómeros)



81a



81b

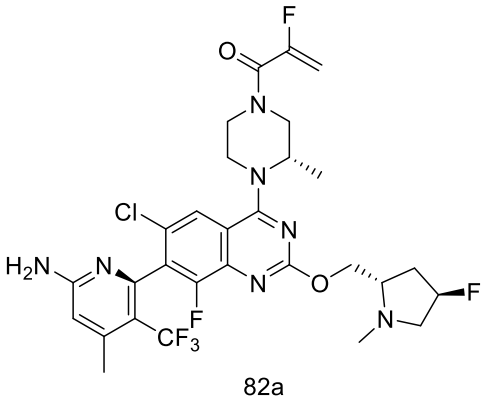
[0817] Una solución de 6-(6,8-difluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (400,0mg, 0,70 mmol) y DIEA (274,0 mg, 2,12 mmol) en diclorometano (40ml)

se agitó a -78 °C durante 5 min. Luego se agregó cloruro de acriloílo (64,0 mg, 0,71 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se inactivó con agua y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y HPLC quiral sucesivas para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de los compuestos del título se asignó en función de la potencia.

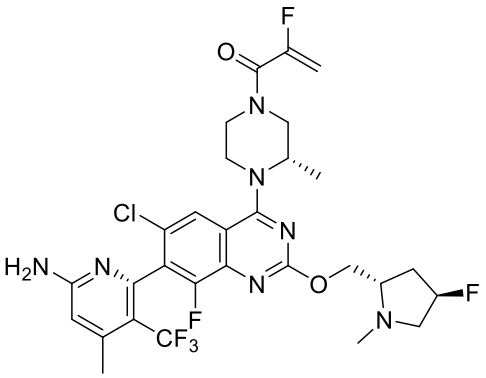
[0818] **Ejemplo 81a:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (67,7 mg, 0,11 mmol, 15,5 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,53 (dd, *J* = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,72 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,31 – 6,25 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,35 – 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64 – 4,31 (m, 3H), 4,31 – 3,94 (m, 2H), 3,82 – 3,45 (m, 3H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,5, 3H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 1,98 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 624,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3um; Fase móvil: (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA):EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,836 min (pico más rápido).

[0819] **Ejemplo 81b:** 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ7,53 (dd, *J* = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,71 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,38 – 6,20 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,45 – 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64 – 4,31 (m, 3H), 4,31 – 3,94 (m, 2H), 3,82 – 3,45 (m, 3H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,5, 3H), 2,39 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 1,78 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 624,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3um; Fase móvil: (Hex:DCM=3:1)(0,1 % de DEA):EtOH=80:20, velocidad de flujo: 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,322 min (pico más rápido).

Ejemplos 82a y 82b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (**Ejemplo 82a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (**Ejemplo 82b**)

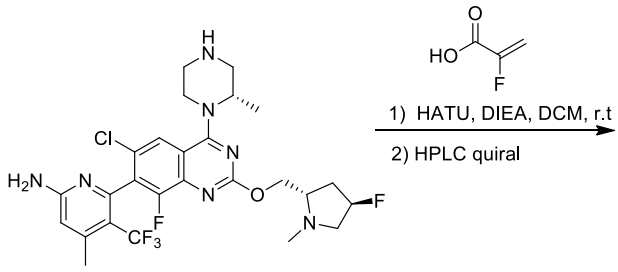


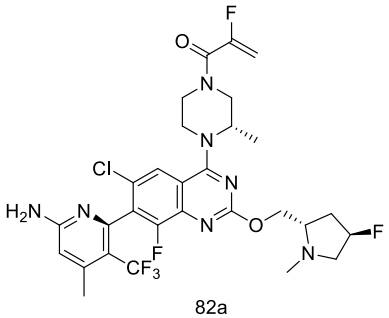
82a



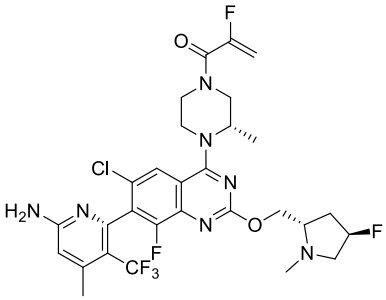
82b

Vía de síntesis





82a



82b

[0820] Una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4 -[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (producida como un intermediario en la Etapa 2 del Ejemplo 69) (0,6 g, 1,02 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,09 g, 1,02 mmol), HATU (0,58 g, 1,54 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (397 mg, 3,07 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó a r.t. durante 2 horas. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa y HPLC quiral para obtener 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (55,2 mg,0,084 mmol, 8,2 % de rendimiento) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-

fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (42,8 mg, 0,065 mmol, 6,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 658,3 $[M+H]^+$. Condiciones de HPLC preparativa: Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150mm, 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min;. HPLC quiral CHIRALPAK IC, 3*25cm, 5um; Fase móvil A:Hex:DCM=3:1(10mM de NH_3-MeOH)--HPLC, Fase móvil B:EtOH--HPLC; velocidad de flujo:2 ml/min.

[0821] **Ejemplo 82a** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,42-5,02 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,42-3,93 (m, 3H), 3,86-3,39 (m, 4H), 3,21-3,00 (m, 1H), 2,77-2,51 (s, 4H), 2,51-2,39 (m, 3H), 2,38-1,92 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

[0822] **Ejemplo 82b** ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,51-5,00 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,46-3,93 (m, 3H), 3,88-3,39 (m, 4H), 3,26-3,00 (m, 1H), 2,78-2,51 (m, 4H), 2,51-2,40 (m, 3H), 2,40-1,90 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

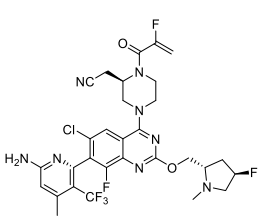
Ejemplos 83a, 83b, 83c y 83d:

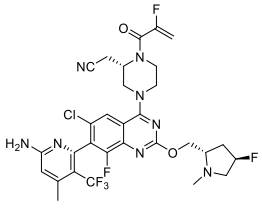
2-((R)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83a**);

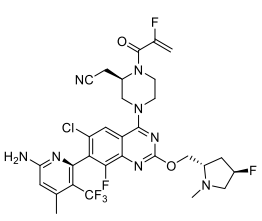
2-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83b**);

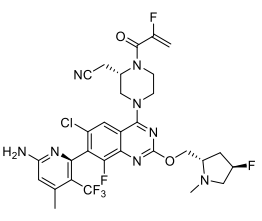
2-((R)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83c**); y

2-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83d**)

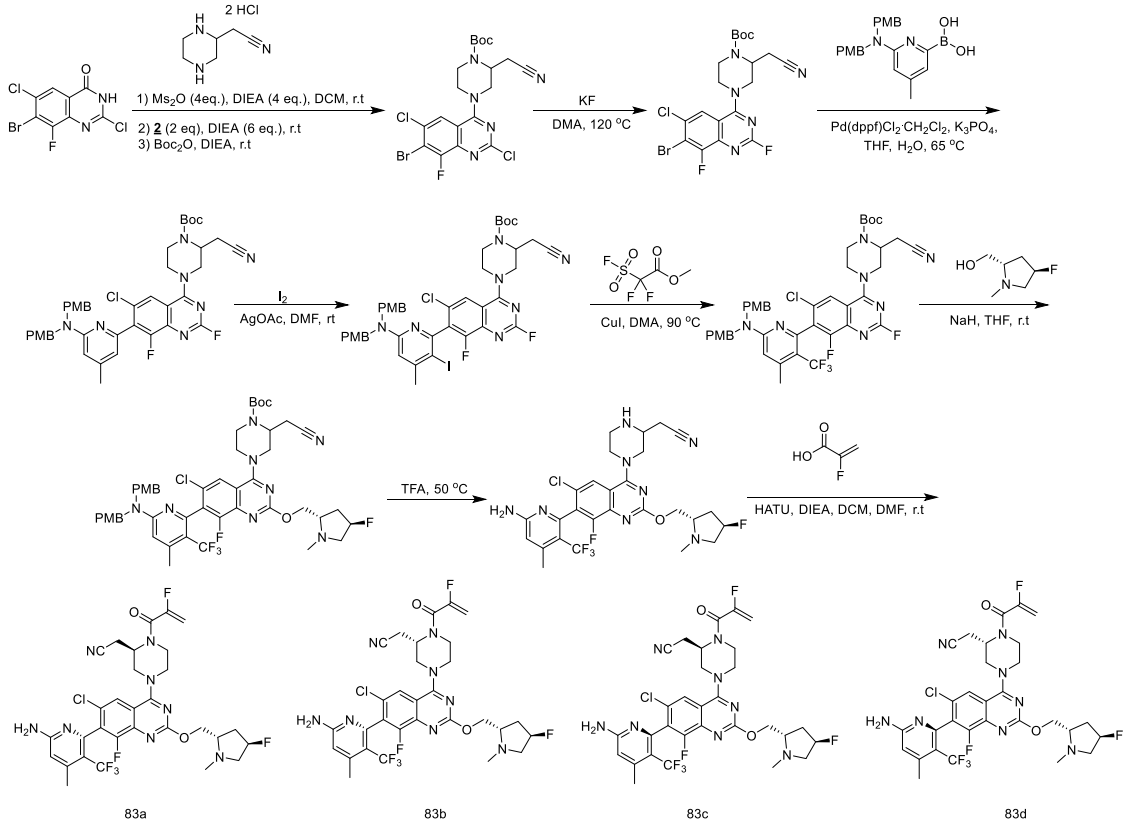

83a


83b

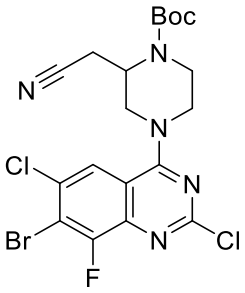

83c


83d

Vía de síntesis



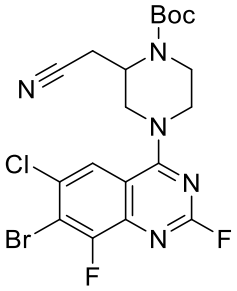
Etapa 1: *ter*-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0823] Una solución de 7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (3,9 g, 12,5 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (6,5 g, 50,3 mmol) en diclorometano (80 ml) se agitó a 20 °C durante 5 minutos. Se agregó anhídrido metansulfónico (8,8 g, 50,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 20 minutos. Luego se agregaron 2-piperazin-2-ilacetonitrilo (5,0 g, 40,0 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (9,7 g, 75,5 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora más. Una vez que se completó la conversión en el producto deseado, se agregó di-ter-butildicarbonato (32,7 g, 150 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en una ampolla de decantación y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash

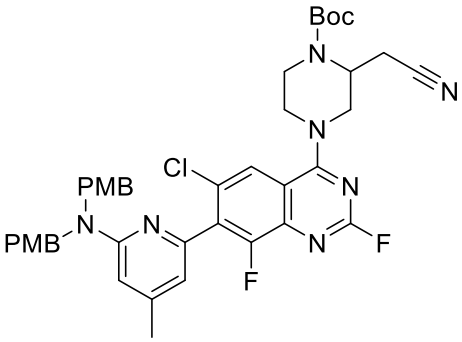
que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/4) para obtener *ter*-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (4,9 g, 9,4 mmol, 75,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 518,0, 520,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0824] Una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil) piperazin-1-carboxilato (9,7 g, 18,7 mmol) y fluoruro de potasio (43,7 g, 752,6 mmol) en DMA (200 ml) se agitó a 120ºC durante 3 horas. La reacción se filtró, se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se lavó con salmuera (200 ml*5). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/5) para obtener *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (6,6 g, 13,1 mmol, 70,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 502,0, 504,0 $[M+H]^+$.

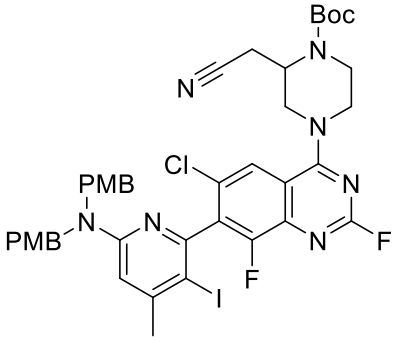
Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0825] Una solución de *ter*-butil 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (5,5 g, 10,9 mmol), ácido [6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]borónico (12,0 g, 30,6 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano (1,32 g, 1,8 mmol) y fosfato de potasio (5,12 g, 24,1 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) y agua (80 ml) se

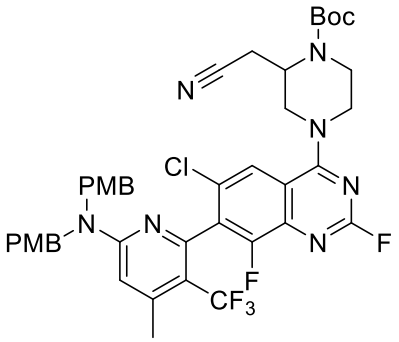
agitó a 65ºC durante 2 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con salmuera (50 ml x 5). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/3) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (5 g, 6,5 mmol, 59,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m*/*z*):770,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



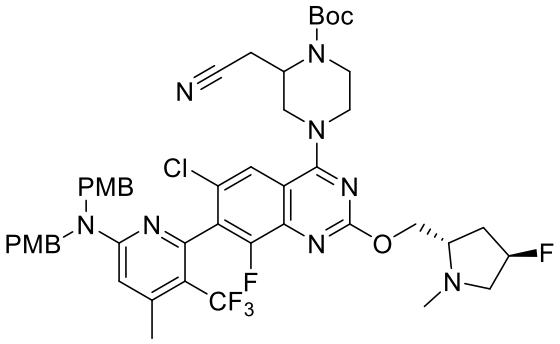
[0826] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (5,0 g, 6,5 mmol) y acetato de plata (2,7 g, 16,3 mmol) y yodo (4,97 g, 19,57 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 20ºC durante 4 horas. La reacción se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio (100 ml x 5). 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 (1/3) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (4,8 g, 5,4 mmol, 82,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 896,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato



[0827] Una solución de ter-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (2,5 g, 2,8 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (13,4 g, 69,8 mmol) y yoduro cuproso (5,3 g, 27,9 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (80 ml) se agitó a 90ºC durante 6 horas. La reacción se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con salmuera (100 ml x 5). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (1/3) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (2,2 g, 2,6 mmol, 94,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 838,4 $[M+H]^+$.

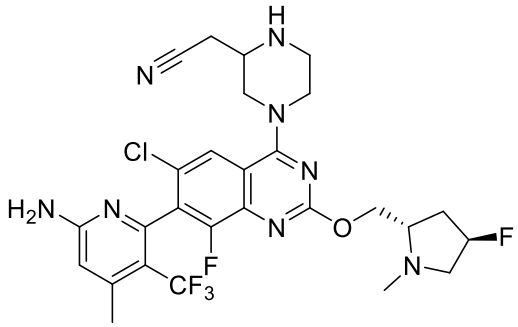
Etapa 6: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-prop-2-inil-piperazin-1-carboxilato



[0828] A una solución de [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (420,37 mg, 3,16 mmol) en tetrahidrofurano (43 ml), se agregó hidruro de sodio (180,39 mg, 4,51 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato (944,0 mg, 1,13 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua 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. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (4 %) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-prop-2-inil-piperazin-1-carboxilato (929 mg, 0,98 mmol, 86,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 951,3 $[M+H]^+$.

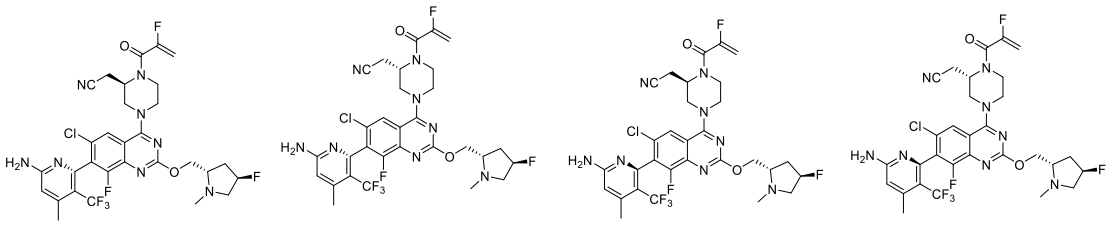
Etapa 7: 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo



[0829] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-prop-2-inil-piperazin-1-carboxilato (909,0 mg, 0,96 mmol) en ácido trifluoroacético (91 ml, 0,96 mmol) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró, y el residuo se disolvió con diclorometano, y el pH se ajustó a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (373 mg, 061 mmol, 63,9 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 611,2 $[M+H]^+$.

Etapa 8: 2-((R)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83a**); 2-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83b**); 2-((R)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83c**); y 2-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-

2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (**Ejemplo 83d**)



83a 83b 83c 83d

[0830] Una solución de 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (373,0 mg, 0,61 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (393,75 mg, 3,05 mmol), HATU (232,12 mg, 0,61 mmol) y ácido 2-fluoroacrílico (71,46 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (10 ml) y *N*,*N*-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción resultante se concentró. El producto crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: 1 mmol de FA en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 480 mg de 2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo como un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna, CHIRALPAK IE-3, 4,6*50mm, 3um; Fase móvil, Hex (0,1 % de DEA):EtOH=50:50; detector, 254nm; flujo, 1,0ml/min; temperatura: 25 °C) y (Columna, CHIRAL Cellulose-SB4,6*100mm, 3um; Fase móvil, MtBE (0,1 % de DEA):EtOH=70:30; detector, 254 nm; flujo, 1,0ml/min; temperatura: 25 °C) para obtener los compuestos del título. La estereoquímica de los compuestos del título se asignó en función de los datos de potencia.

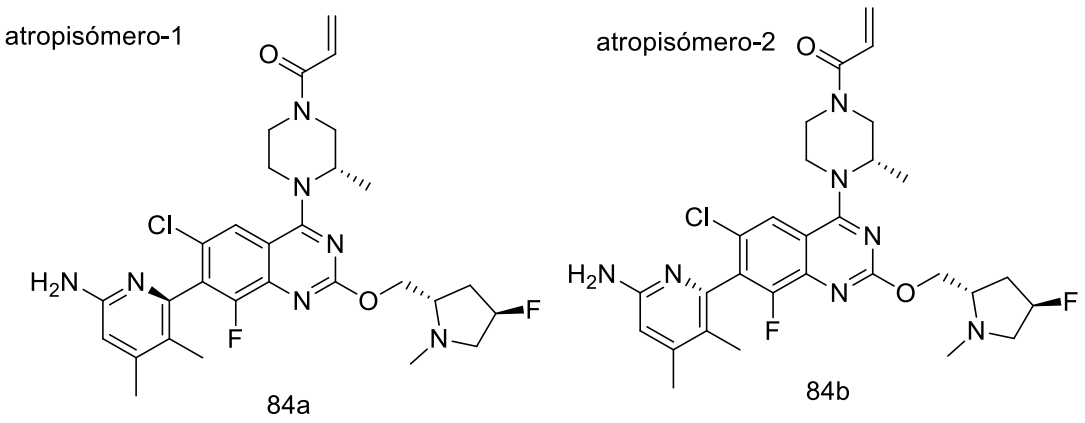
[0831] **Ejemplo 83a:** 2-((R)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo; (62,4 mg, 0,09 mmol, 15 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 – 5,12 (m, 3H), 5,11 – 4,90 (m, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 4H), 4,35 – 4,01 (m, 1H), 3,91 – 3,59 (m, 3H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 683,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6*100 mm, 3um; detectada a 214 nm; MtBE (0,1 % de DEA): EtOH=70:30; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 2,041 min (primer pico).

[0832] **Ejemplo 83b:** 2-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (64 mg, 0,09 mmol, 15,3 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 – 5,12 (m, 3H), 5,11 – 4,92 (m, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 4H), 4,38 – 4,00 (m, 1H), 3,89 – 3,59 (m, 3H), 3,62 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 2H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,33 – 2,18 (m, 1H), 2,15 – 1,91 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 683,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6*100 mm, 3um; detectada a 214 nm; MtBE (0,1 % de DEA): EtOH=70:30; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 2,704 min (segundo pico).

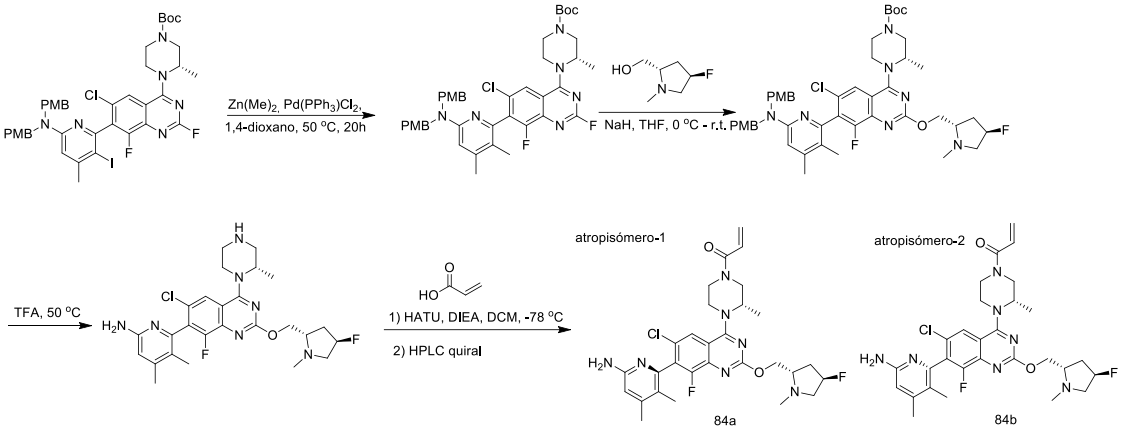
[0833] **Ejemplo 83c:** 2-((R)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo (40,2 mg, 0,0589 mmol, 9,6 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 – 5,11 (m, 3H), 5,08 – 4,93 (m, 1H), 4,66 – 4,39 (m, 4H), 4,38 – 4,10 (m, 1H), 3,89 – 3,49 (m, 4H), 3,19 – 3,04 (m, 3H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 1,98 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 683,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 um; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 2,395 min (tercer pico).

[0834] **Ejemplo 83d:** 2-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il)acetonitrilo. (92,1 mg, 0,13 mmol, 22,1 % de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 – 5,14 (m, 3H), 5,11 – 4,91 (m, 1H), 4,62 – 4,40 (m, 4H), 4,37 – 3,98 (m, 1H), 3,90 – 3,47 (m, 4H), 3,22 – 3,05 (m, 3H), 2,89 – 2,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 683,3 $[M+H]^+$. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 um; detectada a 254 nm; Hex (0,1 % de DEA): EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 3,052 min (cuarto pico)

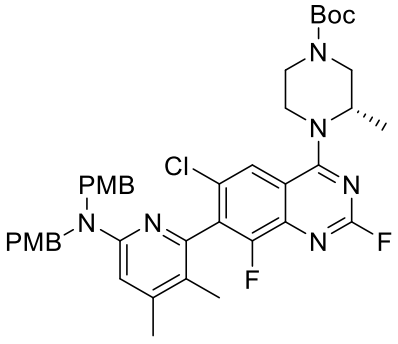
Ejemplos 84a y 84b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 84a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 84b**) (2 atropisómeros)



Vía de síntesis



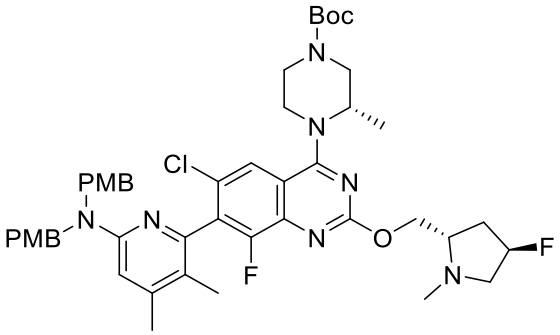
Etapa 1: *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



[0835] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (4,00 g, 4,5 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (321,8 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos en nitrógeno. Luego se agregó dimetilzinc en tolueno (1,2 M) (7,6 ml, 9,1 mmol) y se agitó a 50 ºC durante 20 horas. 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. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/acetato

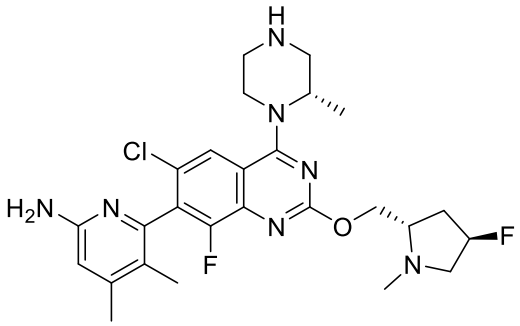
de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (3,00 g, 3,9 mmol, 86,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 759,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *ter*-butil (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato



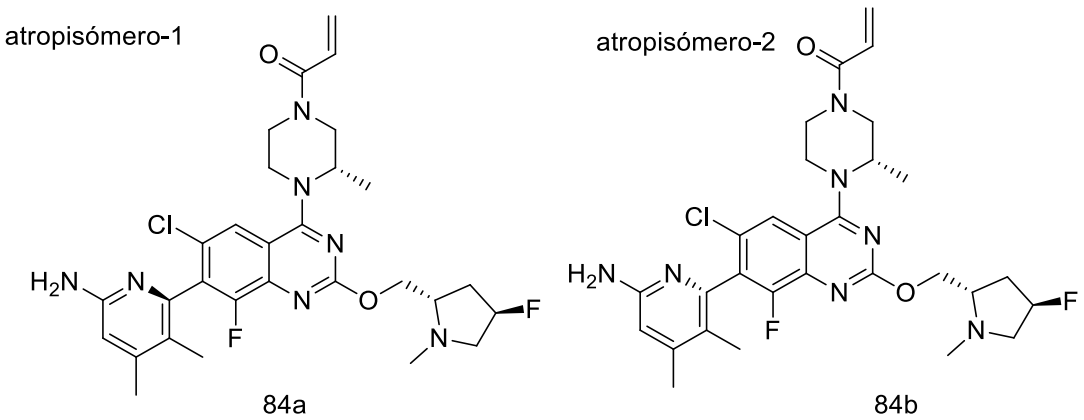
[0836] Una solución de [(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (1052,2 mg, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 0 ºC durante 2 minutos. Luego se agregó hidruro de sodio (60 % de pureza) (632,1 mg, 15,8 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (3,0 g, 3,9 mmol) y se agitó a 25 ºC durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, 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-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,4 g, 2,7 mmol, 69,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 872,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4,5-dimetil-piridin-2-amina



[0837] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperazin-1-carboxilato (2,4 g, 2,7 mmol) en ácido trifluoroacético (9 g, 82,5 mmol) se agitó a 50 ºC durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con acetonitrilo/agua(40:60) para obtener 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4,5-dimetil-piridin-2-amina (1,2 g, 2,2 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 532,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 84a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 84b**) (2 atropisómeros)



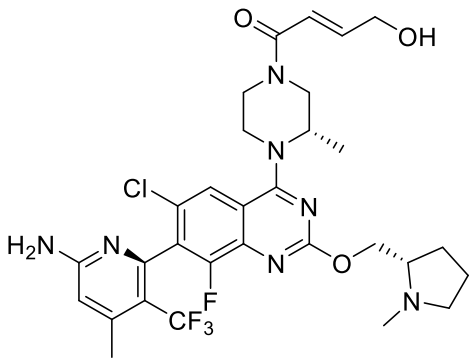
[0838] Una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinazolin-7-il]-4,5-dimetil-piridin-2-amina (900,0 mg, 1,6 mmol), ácido acrílico (97,5 mg, 1,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (654,6 mg, 5,0 mmol) en diclorometano (9 ml) se agitó a -78 ºC durante 2 minutos. Luego se agregó HATU (643,2 mg, 1,6 mmol) a -78 ºC durante 1 hora. 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 diclorometano/metanol (10/1) para obtener 197 mg de sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; para obtener 117 mg del producto deseado. El sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa quiral - Columna, CHIRALPAK IC-3, 0,46*5cm; 3um; Fase móvil: MtBE(0,3 % de IPamina):MeOH=50:50; detector, UV 254 nm. El pico más rápido se obtuvo a 1,142 min. El pico más lento se obtuvo a 1,629 min. para obtener 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (38 mg, 0,06 mmol, 3,8 % de rendimiento) como un sólido blanco y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (35,1 mg, 0,06 mmol, 3,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

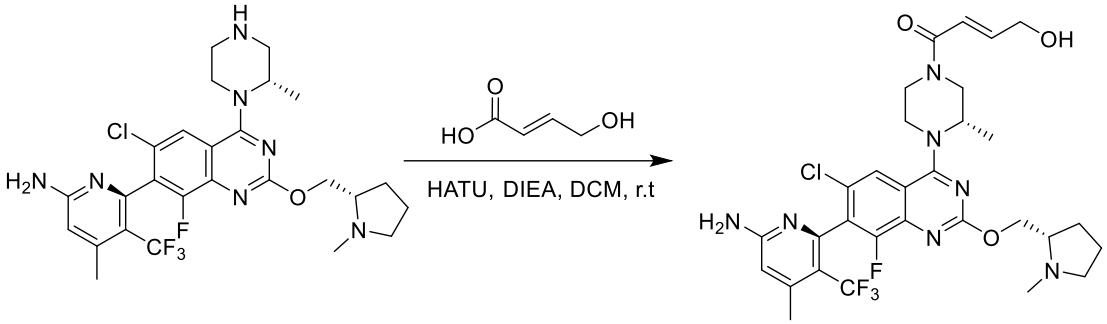
[0839] **Ejemplo 84a:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,26 – 6,11 (m, 1H), 5,81 – 5,66 (m, 3H), 5,18 (d, *J* = 56,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,50 – 4,13 (m, 3H), 4,19 – 3,91 (m, 2H), 3,74 – 3,38 (m, 3H), 3,26 – 2,85 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 4H), 2,24 – 2,05 (m, 4H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z):586,3 $[M+H]^+$ HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm 3um; detectada a 254 nm; MtBE(0,3 % de IPamina):MeOH=50:50; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 1,136 min; (pico más rápido).

[0840] **Ejemplo 84b:** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,95 – 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 – 6,11 (m, 1H), 5,84 – 5,65 (m, 3H), 5,19 (d, *J* = 56,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,49 – 4,12 (m, 3H), 4,11 – 3,88 (m, 2H), 3,74 – 3,53 (m, 2H), 3,50 – 3,38 (m, 2H), 3,25 – 3,01 (m, 1H), 3,03 – 2,86 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 – 1,87 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z):586,3 $[M+H]^+$ HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50mm 3um; detectada a 254 nm; MtBE(0,3 % de IPamina):MeOH=50:50; velocidad de flujo:1 ml/min; tiempo de retención: 1,629 min; (pico más lento).

Ejemplo 85: (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona



Vía de síntesis

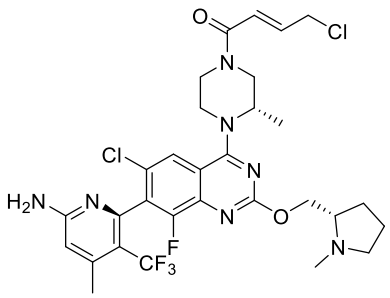


[0841] Una solución de 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (ver Etapa 11 del Ejemplo 17a/17b) (156,0 mg, 0,27 mmol), ácido 4-hidroxi-but-2-enoico (42,06 mg, 0,41 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (141,72 mg, 1,1 mmol) y HATU (156,64 mg, 0,4100 mmol) en diclorometano (6,5 ml) se agitó a 25 °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. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 117 mg (65,3 %) del atropisómero deseado de (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona como un sólido blanco.

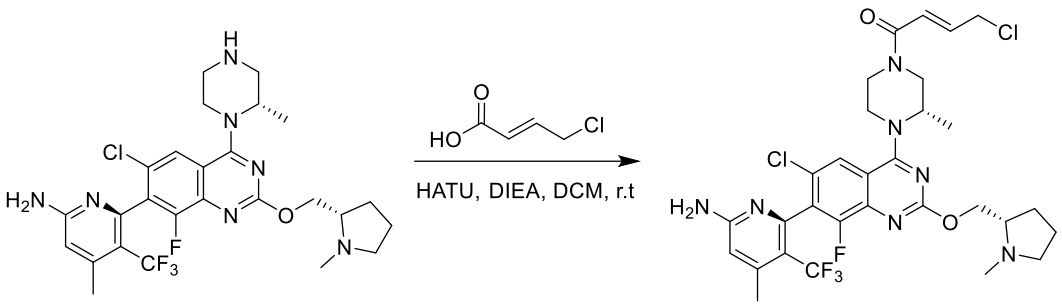
[0842] **Ejemplo 85:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 652,3 $[M+H]^+$, ^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,83 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 3H), 6,64-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47-4,13 (m, 3H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,65-3,30 (m, 3H), 3,24-2,98 (m, 2H), 2,90-2,68 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 3H), 2,37-2,32 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ejemplo 86: (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-

clorobut-2-en-1-ona



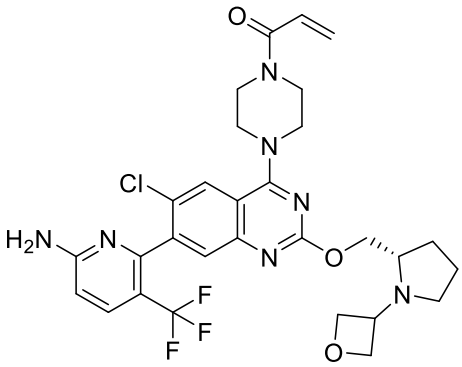
Vía de síntesis



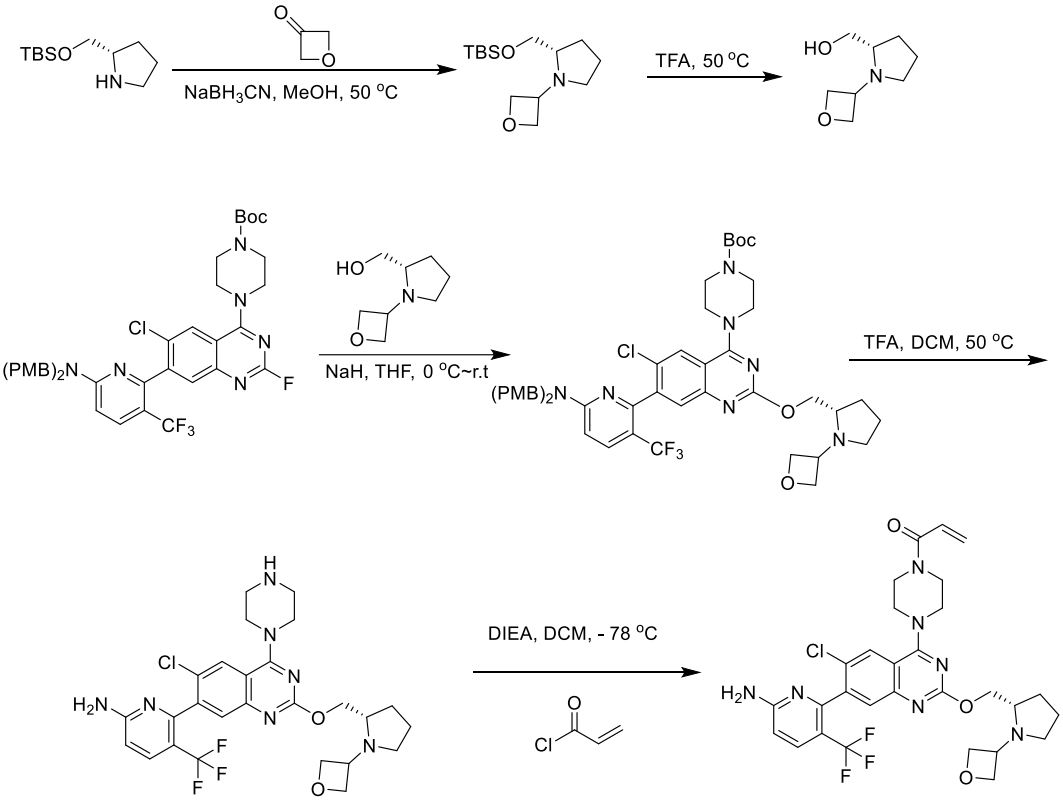
[0843] Una solución del atropisómero deseado de 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (ver Etapa 11 del Ejemplo 17a/17b) (108,0 mg, 0,190 mmol), ácido (*E*)-4-clorobut-2-enoico (20,63 mg, 0,1700 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (98,11 mg, 0,7600 mmol) y HATU (108,44 mg, 0,2900 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener un sólido blanco. El producto crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: 0,1 % mmol FA en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 44 mg (34,5 %) de (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-clorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco.

[0844] **Ejemplo 86:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 670,3 $[M+H]^+$, ^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,83-6,71 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 4,30-4,06 (m, 3H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 6H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H).

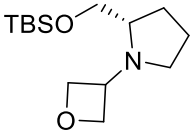
Ejemplo 87: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



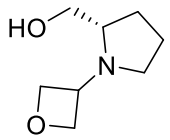
Etapa 1: *ter*-butil-dimetil-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]silano



[0845] Una mezcla de *ter*-butil-dimetil-[[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi]silano (1600,0 mg, 7,43 mmol), 3-oxetanona (2700,0 mg, 37,47 mmol) y cianoborohidruro de sodio (500,0 mg, 7,94 mmol) en alcohol de metilo (10 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, y las capas

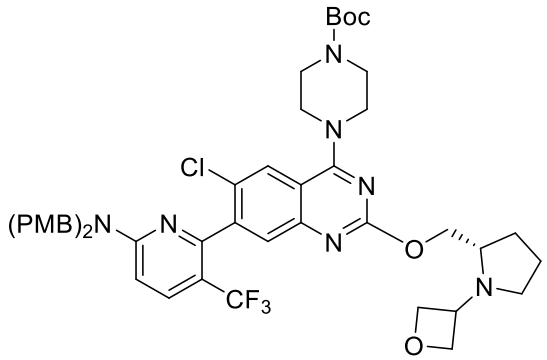
orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *ter*-butil-dimetil-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]silano (1200 mg, 4,41 mmol 59,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 272,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: [(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol



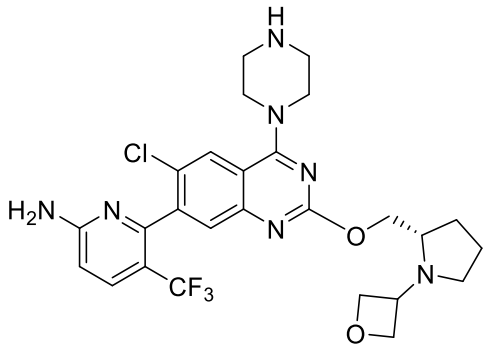
[0846] A una mezcla de ter-butil-dimetil-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]silano (1800,0 mg, 6,63 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml, 40,39 mmol), la mezcla se agitó durante 3 horas a 50 °C. Una vez que se completó, el pH se ajustó a ~8,0 con *N,N*-diisopropiletilamina. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener [(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (880 mg, 5,57 mmol, 84,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 158,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



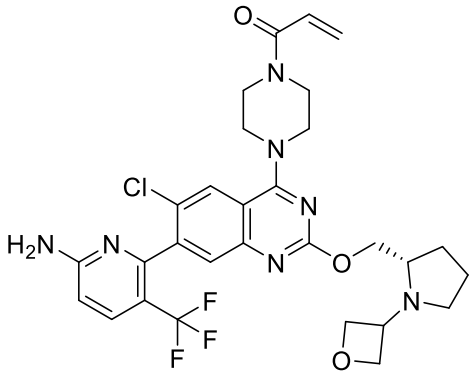
[0847] A una mezcla de hidruro de sodio (36,0 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agregó [(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (90,0 mg, 0,57 mmol), la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (300,0 mg, 0,39 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*): 904,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: 6-[6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0848] A una mezcla de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (250,0 mg, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml, 40,39 mmol), la mezcla se agitó durante 3 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH8 con *N,N*-diisopropiletilamina. La solución resultante se diluyó con agua extraída con diclorometano. Las capas orgánicas se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 6-[6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150mg, 0,27 mmol 96,2 % de rendimiento) como un producto crudo. El crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 564,1 $[M+H]^+$

Etapa 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

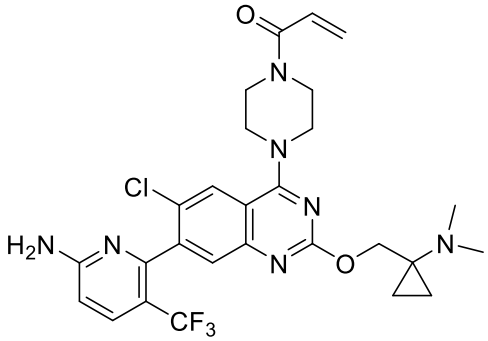


[0849] A una mezcla de [(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (60,0 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (25,0 mg, 0,19 mmol), 6-[6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (60,0 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a -78 °C. Una vez que se completó, la capa orgánica se concentró, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19*250, 5um; Fase móvil A:Agua(10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase móvil B:EtOH; velocidad de flujo:25 ml/min; para obtener 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-

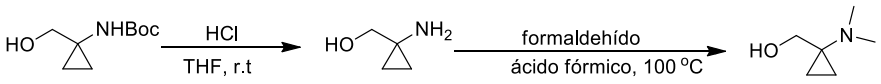
piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (14,1mg, 0,023 mmol 21,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

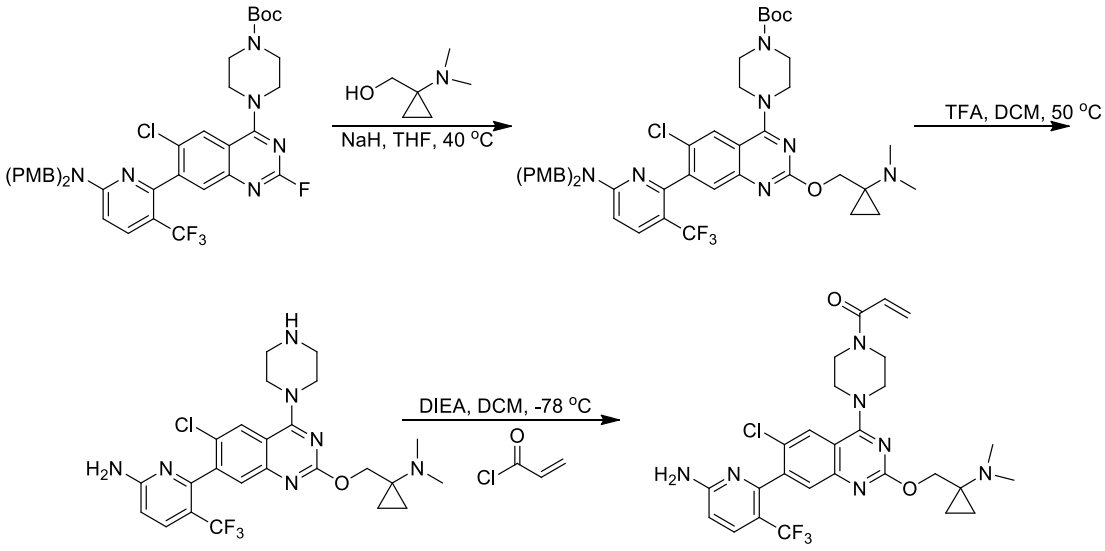
[0850] **Ejemplo 87:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 618,3 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,75 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,65 – 4,15 (m, 2H), 3,95 – 3,60 (m, 10H), 3,29 – 3,07 (m, 3H), 2,97 – 2,69 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 1,77 – 1,46 (m, 3H), 1,38 – 1,13 (m, 1H).

Ejemplo 88: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

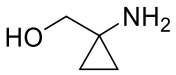


Vía de síntesis



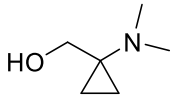


Etapa 1: (1-aminociclopropil)metanol



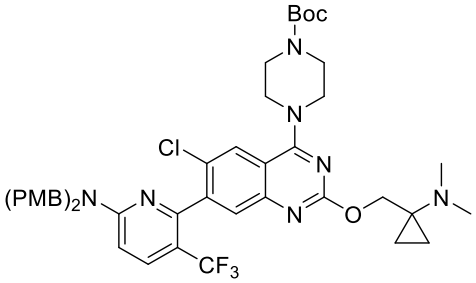
[0851] A una solución de *ter*-butil (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato (10,0 g, 53,41 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó ácido clorhídrico (200 ml, 2M en tetrahidrofurano). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (4:1) para obtener (1-aminociclopropil)metanol (4 g, 45,9 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 88,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: (1-(dimetilamino)ciclopropil)metanol



[0852] Una solución de (1-aminociclopropil)metanol (500,0 mg, 5,74 mmol), formaldehído (16,7 ml, 66,6 mmol) y ácido fórmico (500,0 mg, 10,86 mmol) se agitó a 100 °C durante 8 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró, y se agregó hidróxido de sodio para ajustar el pH a 13. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/diclorometano (3:7) para obtener (1-(dimetilamino)ciclopropil)metanol (150 mg, 1,3 mmol, 22,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 116,2 $[M+H]^+$

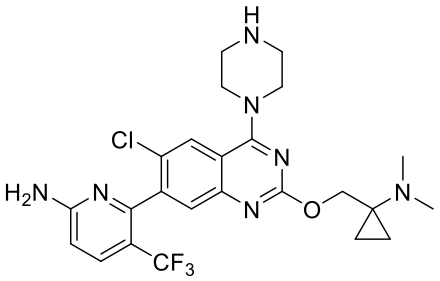
Etapa 3: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0853] Una solución de (1-(dimetilamino)ciclopropil)metanol (60 mg, 0,50 mmol) e hidruro de sodio (25,0 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 40 °C durante 5 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,3 mmol) y se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la reacción se concentró para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (250 mg, 0,17

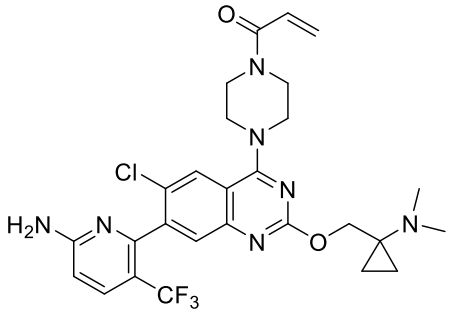
mmol, 56,7 % de rendimiento, 60 % pureza) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*): 862,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0854] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (250 mg, 0,17 mmol, 60 % de pureza) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (15 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con metanol/agua (3:7) para obtener 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80 mg, 0,15 mmol, 90,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 522,3 $[M+H]^+$

Etapa 5: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

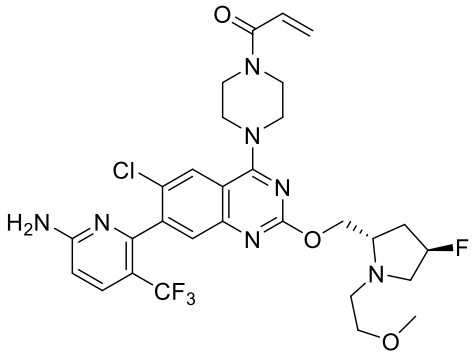


[0855] Una solución de 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (30,0 mg, 0,057 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (10,0 mg, 0,077 mmol) y diclorometano (5 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (5,2 mg, 0,06 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel C18 que se eluyó con acetonitrilo/agua (7:3) para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um; Fase móvil A:Agua(10 mmol/l de

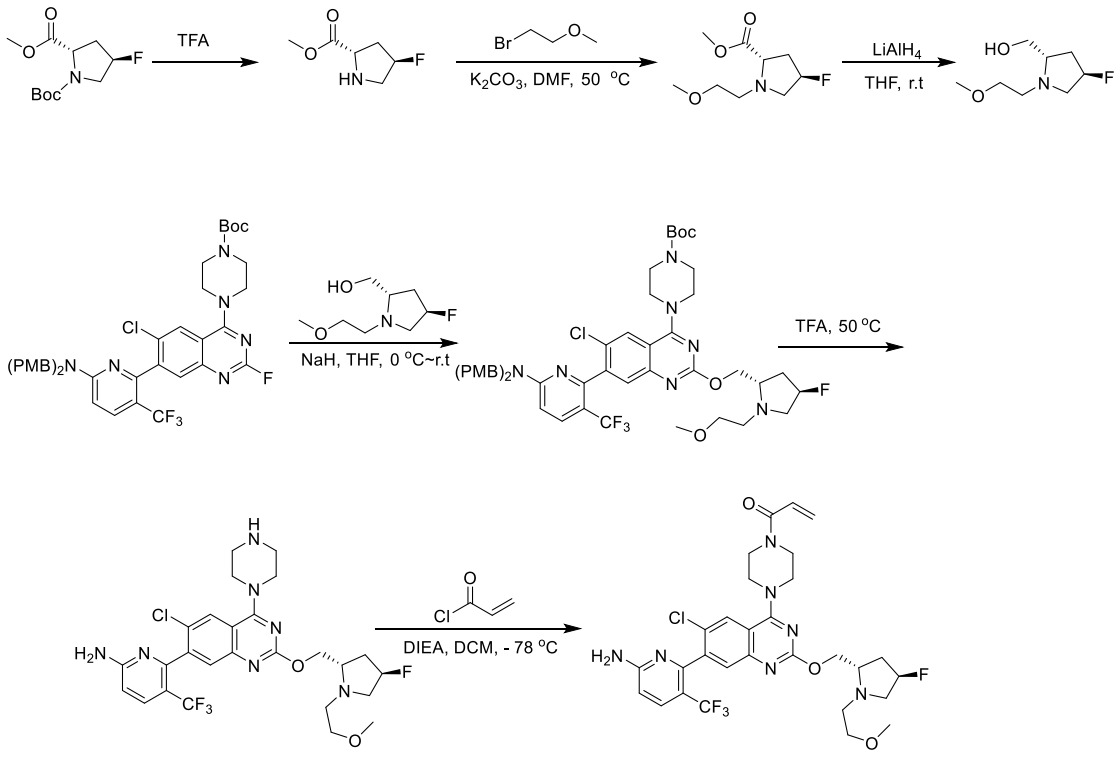
NH_4HCO_3), Fase móvil B:ACN; velocidad de flujo:60 ml/min; para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (17,3 mg, 0,03 mmol, 52,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0856] **Ejemplo 88:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 576,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,79 (dd, *J* = 12,0, 18,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 3,0, 18,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12,0, 27,0 Hz, 2H), 3,93-3,80 (m, 6H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 0,75-0,53 (m, 4H).

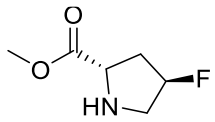
Ejemplo 89: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

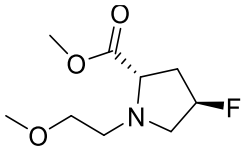


Etapa 1: metil (2*S*, 4*R*)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato



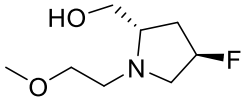
[0857] Una solución de 1-(ter-butil) 2-metil (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (5,0 g, 20,22 mmol) en ácido trifluoroacético (192 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, el solvente se concentró. El pH se ajustó a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se concentró y se usó directamente en la reacción posterior. LC-MS: (ESI, *m/z*): 148,0 $[M+H]^+$

Etapa 2: metil (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato



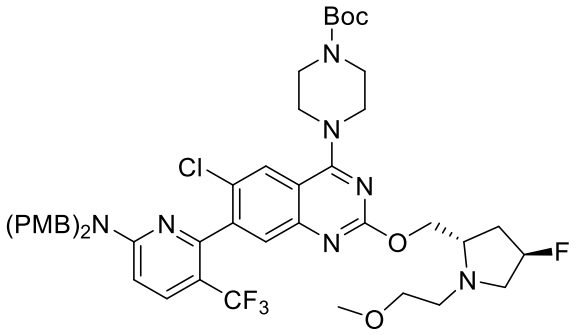
[0858] Una solución de metil (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato (2,8 g, 19,03 mmol), 2-bromoetil metil éter (5,82 g, 41,86 mmol) y carbonato de potasio (5,78 g, 41,86 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (40,8 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El crudo se usó en la siguiente reacción. LC-MS: (ESI, *m/z*): 206,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: [(2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol



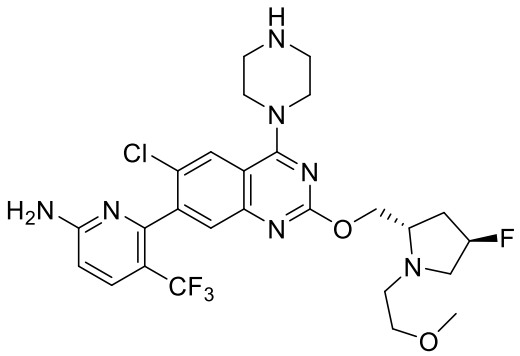
[0859] Una solución de metil (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato (1,45 g, 7,07 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se agitó a 0 °C. Se agregó hidruro de litio y aluminio (0,54 g, 14,13 mmol), y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua (0,5 ml), solución de hidróxido de sodio (15 %) (0,5 ml), agua (1,5 ml) y se agitó a 0ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol (50 ml) y se agitó a 25ºC durante 30 minutos. Luego, la mezcla filtró y se concentró. El aceite resultante se volvió a disolver en diclorometano, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo que se usó en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI, *m/z*): 178,3 $[M+H]^+$

Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0860] A una solución de [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol (250,86 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (27,84 ml), se agregó hidruro de sodio (188,74 mg, 4,72 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (362,0 mg, 0,4700 mmol), y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recolectó, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 180 mg (41,3 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 924,5 $[M+H]^+$

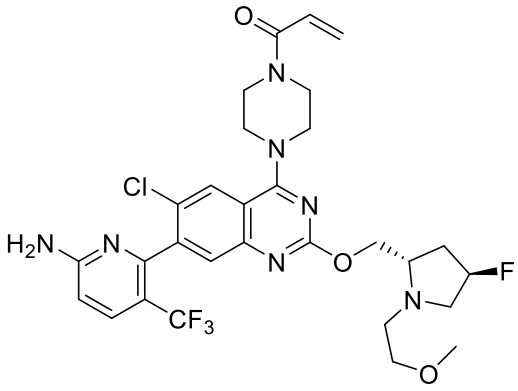
Etapa 5: 6-[6-cloro-2-[[(2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0861] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (164,0 mg, 0,18 mmol) en ácido trifluoroacético (23 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El pH se ajustó a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. El residuo se

purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 60mg (57,9 %) de 6-[6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 584,1 $[M+H]^+$

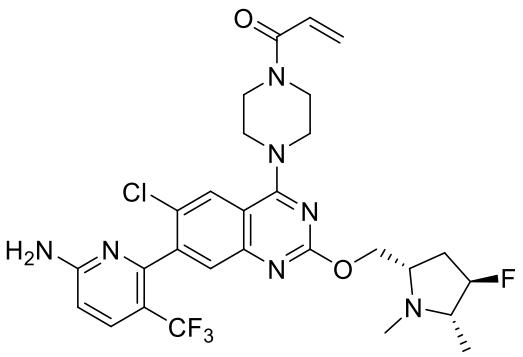
Etapa 6: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



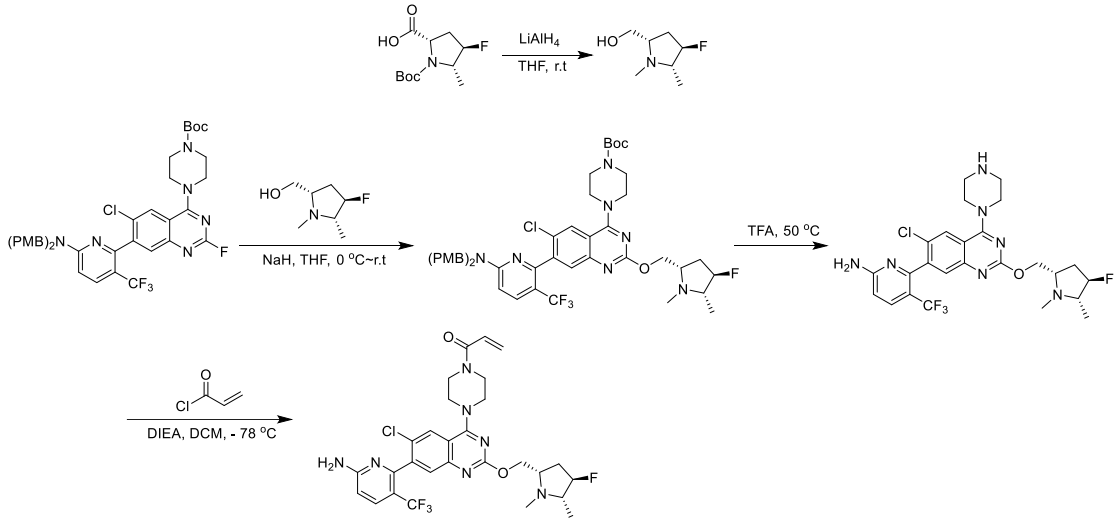
[0862] A una solución de 6-[6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (48,0 mg, 0,0800 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (42,41 mg, 0,3300 mmol) en diclorometano (4 ml), se agregó cloruro de acriloílo (4,46mg, 0,0500mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: bicarbonato de amonio y $NH_3 \cdot H_2O$ en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 17 mg (32,4 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 638,2 $[M+H]^+$

[0863] **Ejemplo 89** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,72 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 48 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,98-3,58 (m, 8H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 638,2 $[M+H]^+$.

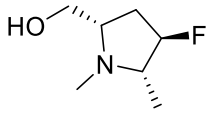
Ejemplo 90: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

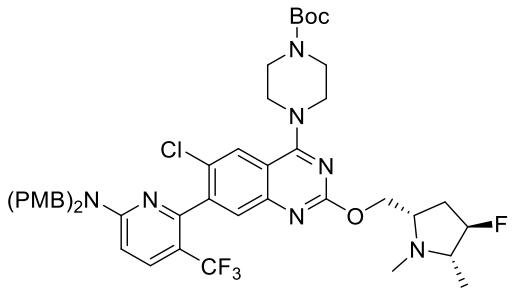


Etapa 1: [(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol



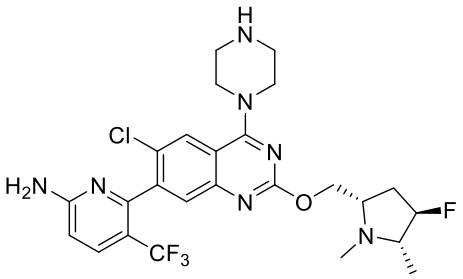
[0864] Se agregó hidruro de litio y aluminio (310 mg, 8,1 mmol) a una solución de ácido (2*S*,4*R*,5*S*)-1-*ter*-butoxicarbonil-4-fluoro-5-metil-pirrolidin-2-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) 0 °C. Luego la reacción se calentó hasta 60 °C durante 1,5 horas. Una vez que se completó, la reacción se inactivó con agua. Luego 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 diclorometano/metanol (96/4) para obtener 139 mg (15 %) de [(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 148,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0865] A una solución de [(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol (95,9 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), se agregó hidruro de sodio (62,56 mg, 1,56 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó 30 minutos. Se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (97/3) para obtener 170 mg (72,9 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 894,5 $[M+H]^+$

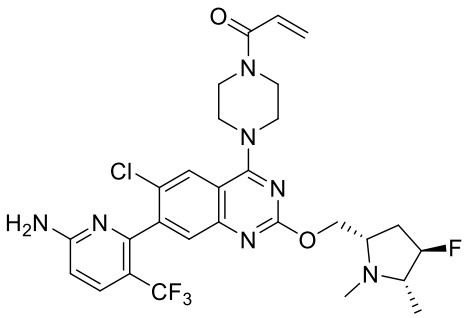
Etapa 3: 6-[6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0866] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (170,0 mg, 0,19 mmol) en ácido trifluoroacético (26 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El pH se ajustó a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 105 mg de 6-[6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo

claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554,1 $[M+H]^+$

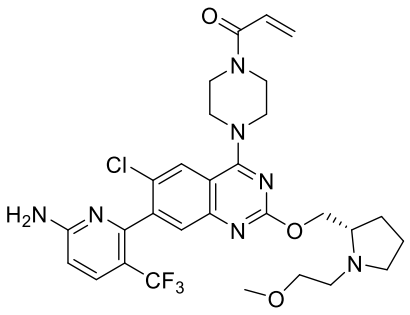
Etapa 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



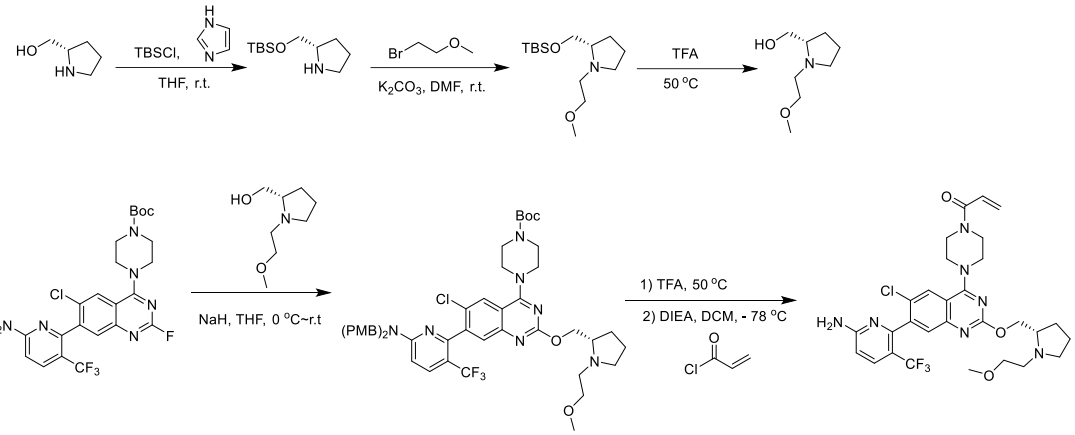
[0867] A una solución de 6-[6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (105,0 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (122,25 mg, 0,95 mmol) en diclorometano (12 ml), se agregó cloruro de acriloílo (10,29 mg, 0,11 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora (-78 °C). La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (40 %); detector, UV 254 nm para obtener el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: FA en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 25 mg de (21,7 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 608,2 $[M+H]^+$

[0868] **Ejemplo 90:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,88-4,62 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 8H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 608,2 $[M+H]^+$.

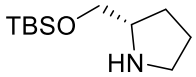
Ejemplo 91: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

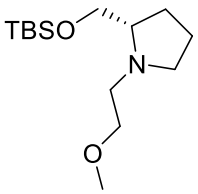


Etapa 1: *ter*-butil-dimetil-[[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi]silano



[0869] A una mezcla de L-prolinol (20 g, 197,73mmol), imidazol (4 g, 587,54mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), se agregó *ter*-butildimetilclorosilano (45 g, 298,57mmol), la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez que se completó, la solución resultante 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 para obtener el producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 216,2 $[M+H]^+$

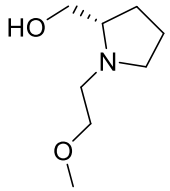
Etapa 2: *ter*-butil-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-dimetil-silano



[0870] Una mezcla de *ter*-butil-dimetil-[[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi]silano (3,8 g, 13,93 mmol), 2-bromoetil metiléter (3,85 g, 27,7 mmol) y carbonato de potasio (5,77 g, 41,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con

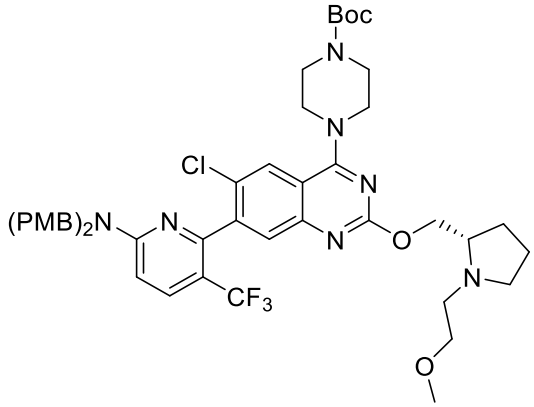
diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto crudo. El crudo se usaría directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 274,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: [(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol



[0871] Una mezcla de ter-butil-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-dimetil-silano (2,0 g, 7,31mmol) en ácido trifluoroacético (2.ml, 26,93mmol) se agitó durante 4 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con *N,N*-diisopropiletilamina. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener [(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol (800 mg, 5,0 mmol, 68,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 160,1 $[M+H]^+$

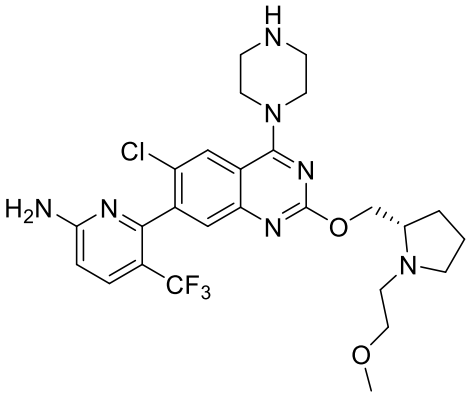
Etapa 4: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0872] A una solución de [(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol (62,0 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (1ml) se agregó hidruro de sodio (20,0mg, 0,83 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (19:1) para obtener *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (120 mg, 0,125 mmol 50,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-

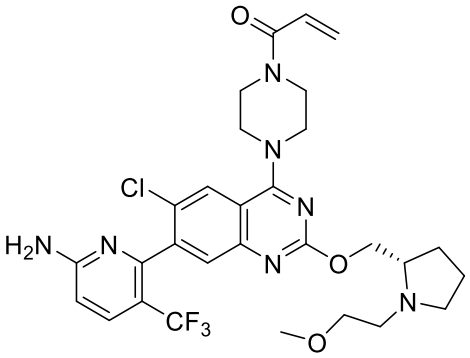
MS: (ESI, *m/z*): 906,4 $[M+H]^+$

Etapa 5a: 6-[6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0873] A *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (150,0 mg, 0,17 mmol), se agregó ácido trifluoroacético (1 ml, 13,23 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con *N,N*-diisopropiletilamina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con metanol/agua (3/1) para obtener 6-[6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80 mg, 0,14 mmol 85,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 566,2 $[M+H]^+$

Etapa 5b: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

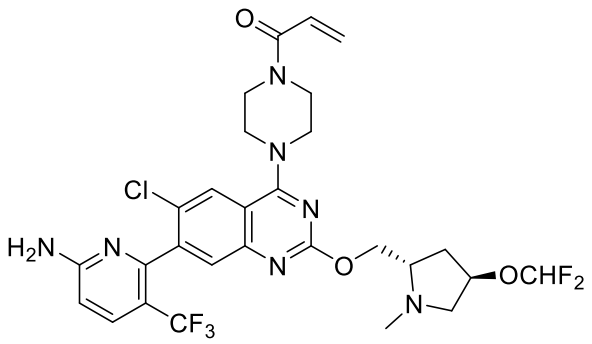


[0874] A una mezcla de 6-[6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80,0 mg, 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (54 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (1ml), se agregó cloruro de acriloílo (14,0 mg, 0,15 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a -78 °C. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa - Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 19*250mm, 5um; Fase móvil A:Agua(10 mmol/l de NH_4HCO_3), Fase

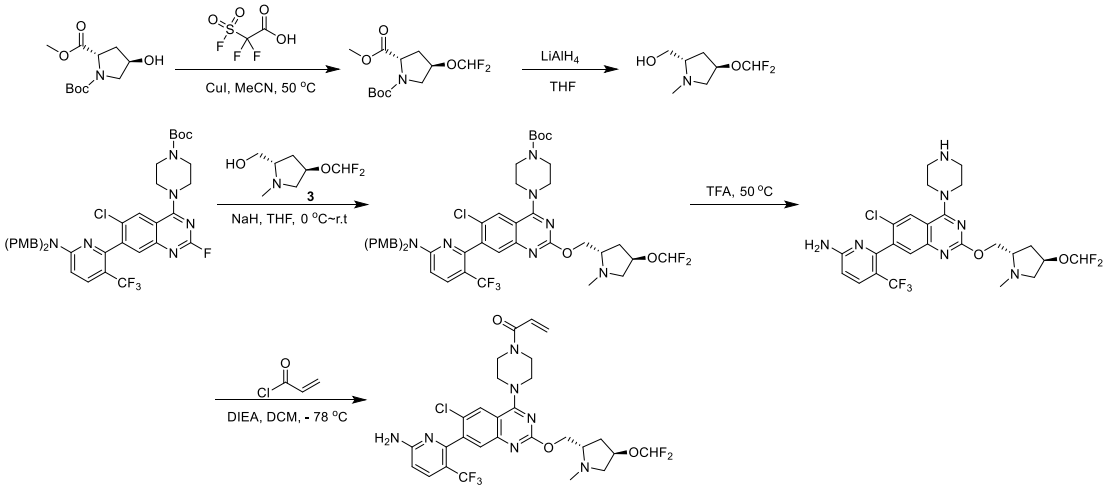
móvil B:MeOH--HPLC; velocidad de flujo:25 ml/min; para obtener 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (15,1 mg, 0,024 mmol 17,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0875] **Ejemplo 91:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 620,3 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,96 – 6,74 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 1H), 3,94 – 3,70 (m, 8H), 3,42 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,75 – 1,54 (m, 3H).

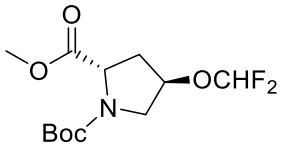
Ejemplo 92: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

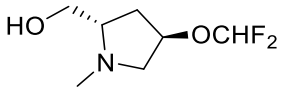


Etapa 1: 1-(ter-butil) 2-metil (2S,4R)-4-(difluorometoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato



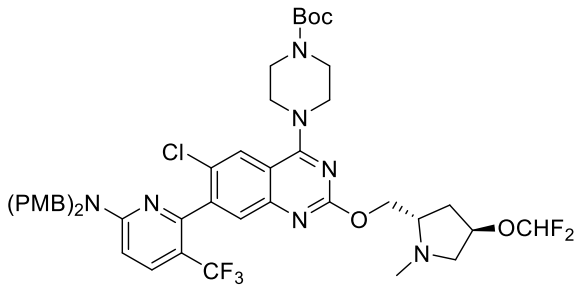
[0876] En nitrógeno, a una solución de 1-(ter-butil) 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (4,8 g, 19,57 mmol) en acetonitrilo (66 ml), se agregó yoduro cuproso (0,74 g, 3,91 mmol) a 25 °C y se agitó a 50 °C. Luego se agregó una solución de ácido difluoro(fluorosulfonil)acético (4,18 g, 23,48 mmol) en acetonitrilo (19,8 ml) y se agitó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente reacción. LC-MS: (ESI, *m/z*): 296,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: ((2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol



[0877] A una solución de 1-(ter-butil) 2-metil (2S,4R)-4-(difluorometoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato (5,0 g, 16,93 mmol) en tetrahidrofurano (66 ml), se agregó hidruro de litio y aluminio (1,29 g, 33,87 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua y se filtró. El filtrado se concentró, se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con diclorometano/metanol (96/4) para obtener 320 mg (10,4 %) de ((2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 182,3 $[M+H]^+$

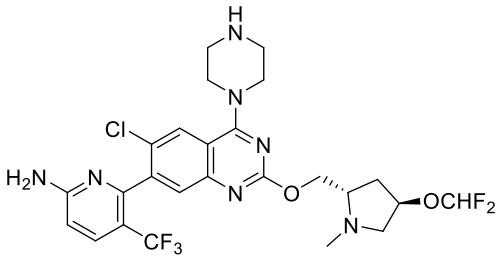
Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0878] A una solución de [(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (183,02 mg, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (16,5 ml), se agregó hidruro de sodio (80,81 mg, 2,02 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (310,0 mg, 0,40 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua 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

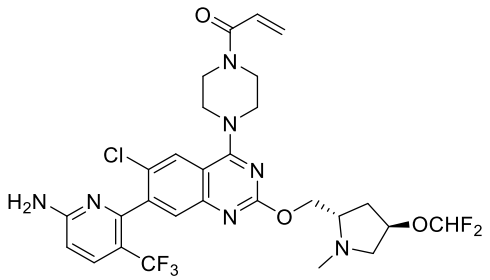
de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (96/4) para obtener 245 mg (65,3 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 928,5 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-[6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0879] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (229,0 mg, 0,25 mmol) en ácido trifluoroacético (29 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La reacción se concentró, el pH se ajustó a ~10 con *N,N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeOH, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm para obtener 93 mg de 6-[6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 588,4 $[M+H]^+$

Etapa 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

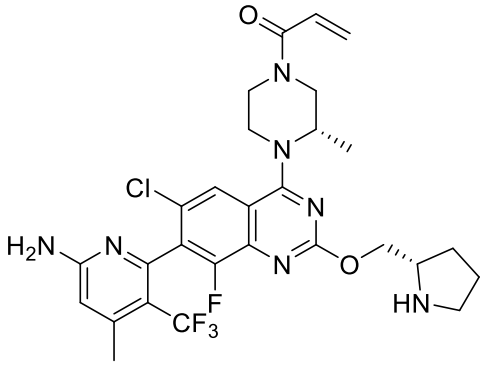


[0880] A una solución de 6-[6-cloro-2-[[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (87,0 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (95,44 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (14,5 ml), se agregó cloruro de acriloílo (10,71 mg, 0,12 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una vez que se completó, la solución resultante se inactivó con agua y

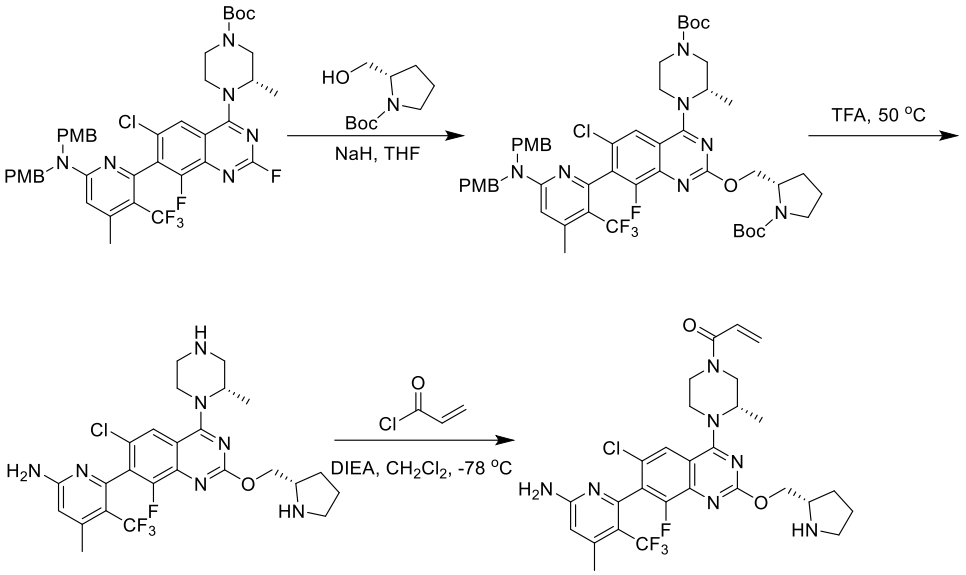
se extrajo con diclorometano. Luego las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B:MeCN, B % (40 %); detector, UV 254 nm. La mezcla se volvió a purificar mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: TFA en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 30 mg (31,6 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 642,1 $[M+H]^+$

[0881] **Ejemplo 92:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,99-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 8H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 2H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 642,1 $[M+H]^+$.

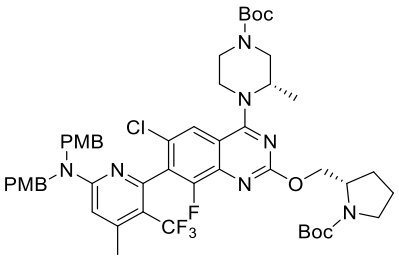
Ejemplo 93: 1-((3*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



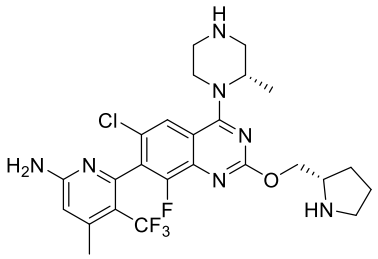
Etapa 1: *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((*S*)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0882] Una solución de *ter*-butil (*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (149,0 mg, 0,74 mmol) e hidruro de sodio (30,0 mg, 0,75 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (ver Etapa 9 del Ejemplo 17a/17b) (300,0 mg, 0,37 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, 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 éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((*S*)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (298mg, 0,30 mmol, 81,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 994,4 $[M+H]^+$

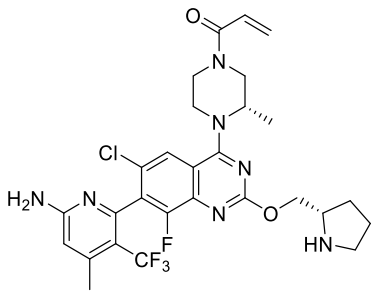
Etapa 2: 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-pirrolidin-2-

il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0883] Una solución de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((*S*)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (283,0 mg, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 6 horas. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para obtener 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140 mg, 0,25 mmol, 88,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: 1-((3*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

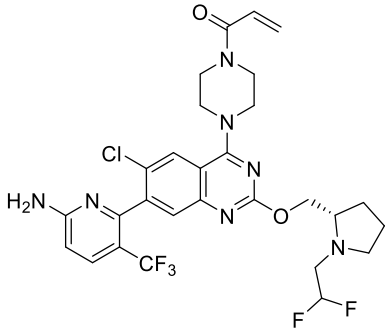


[0884] Una solución de 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (70,0 mg, 0,13 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (49,0 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (12,0 mg, 0,13 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Una vez que se completó, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-((3*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (4,3 mg,0,0071 mmol, 5,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

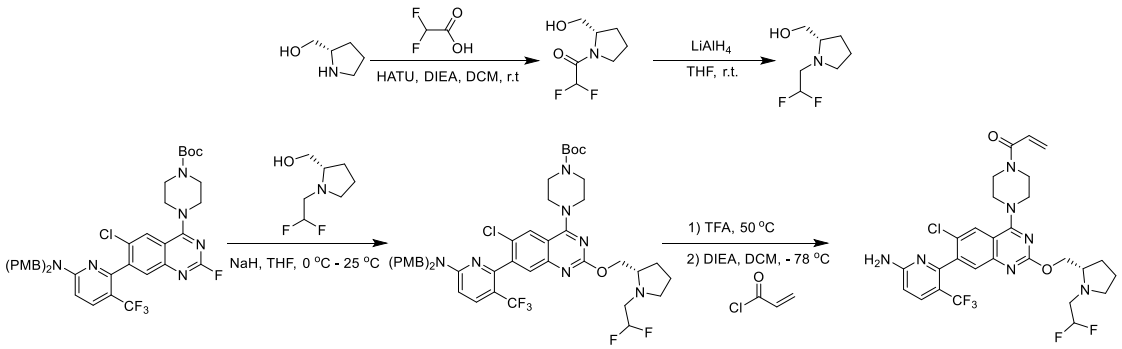
[0885] **Ejemplo 93:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,29 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,41 – 4,13 (m, 1H), 4,12 – 3,96 (m, 2H), 3,95 – 3,81

(m, 1H), 3,80 – 3,52 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,28 – 1,77 (m, 4H), 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 608,2 $[M+H]^+$.

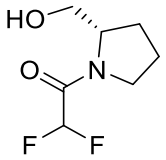
Ejemplo 94: (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

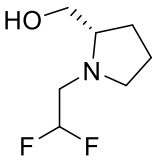


Etapa 1: (*S*)-2,2-difluoro-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona



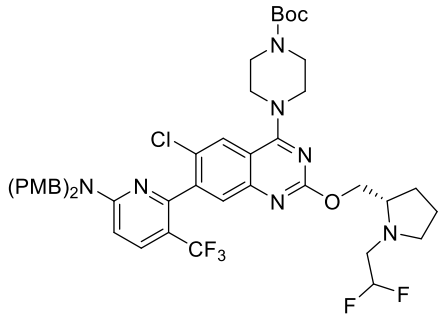
[0886] Una solución de (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol (5,0 g, 49,4 mmol), ácido 2,2-difluoroacético (7,1 g, 74,1 mmol), HATU (28,2 g, 74,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (19,1 g, 148,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó cloruro de sodio saturado (200 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener (*S*)-2,2-difluoro-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona (8,0 g, 44,7 mmol, 90,3 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 178,1 $[M-H]^+$

Etapa 2: (*S*)-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metanol



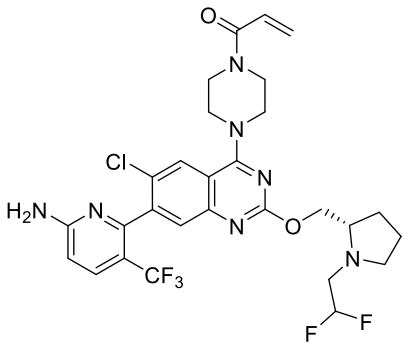
[0887] Una solución de (*S*)-2,2-difluoro-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona (5,0 g, 27,9 mmol) e hidruro de litio y aluminio (4,1 g, 111,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (40 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo con diclorometano (5 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener (*S*)-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metanol (380 mg, 2,3005 mmol, 8,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 166,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0888] Se agregó hidruro de sodio (124,0 mg, 3,1 mmol) a una solución de (*S*)-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metanol (320,0 mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (297 mg, 0,4 mmol), y la reacción se agitó a 25ºC durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (20 ml) y luego se extrajo con diclorometano. 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 usando diclorometano/metanol (10/1) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (320 mg, 0,35 mmol, 18,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 912,3 $[M+H]^+$.

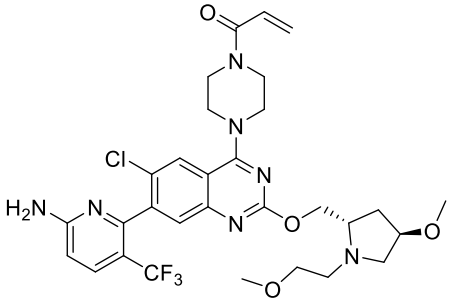
Etapa 4: (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



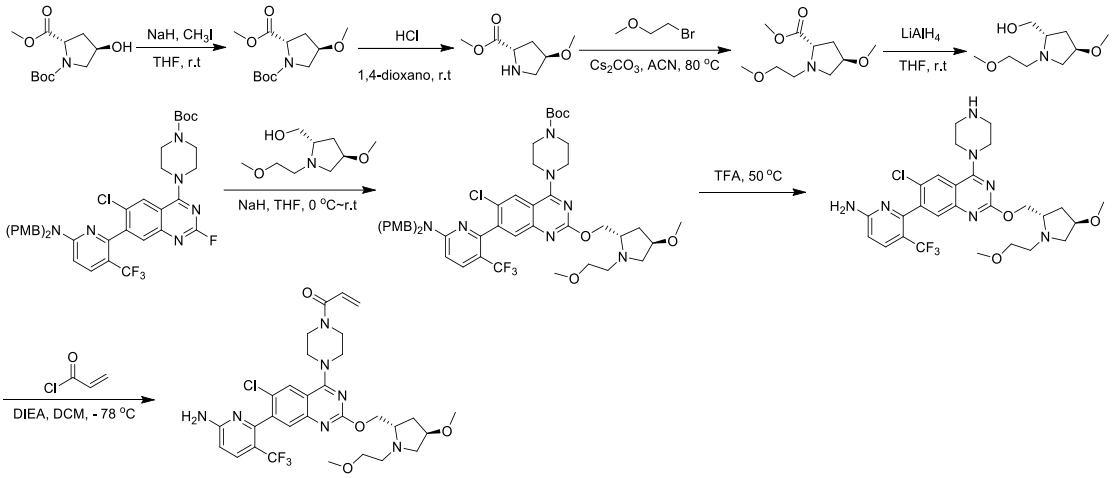
[0889] Una solución de *ter*-butil (*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (150,0 mg, 0,16 mmol) en ácido trifluoroacético (16 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas y se concentró. Luego el aceite resultante se disolvió en diclorometano (9 ml), y se agregó N,N-diisopropiletilamina (424,0 mg, 3,3 mmol). Se agregó cloruro de acriloílo (13,0 mg, 0,14 mmol) a la mezcla resultante a -78 °C, y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (30 ml). La reacción se extrajo con diclorometano (5 x 25 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (33,9 mg, 0,05 mmol, 32,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 626,3 $[M+H]^+$.

[0890] **Ejemplo 94:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 10,4, 10,8 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,24 – 5,88 (m, 2H), 5,79 – 5,68 (m, 1H), 4,38 – 4,14 (m, 1H), 4,10 – 4,07 (m, 1H), 3,92 – 3,68 (m, 8H), 3,39 – 3,21 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,67 – 1,56 (m, 1H).

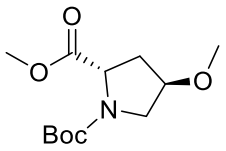
Ejemplo 95: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

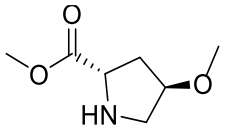


Etapa 1: 1-(*ter*-butil) 2-metil (*2S,4R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato



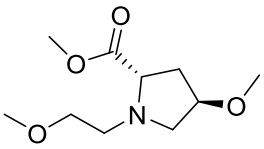
[0891] Una solución de 1-(*ter*-butil) 2-metil (*2S,4R*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (30,0 g, 122,3 mmol) e hidruro de sodio (5,88 g, 245 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 l) se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. Se agregó yodometano (34,74 g, 244,7 mmol), y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 1-(*ter*-butil) 2-metil (*2S,4R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (22 g, 84,8 mmol, 69,4 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 260,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: metil (*2S,4R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato



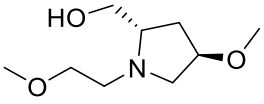
[0892] Una solución de 1-(*ter*-butil) 2-metil (*2S,4R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (30,0 g, 115,7 mmol) y cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 20 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener metil (*2S,4R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato (12 g, 75,4 mmol) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 160,2 $[M+H]^+$

Etapa 3: metil *(2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato



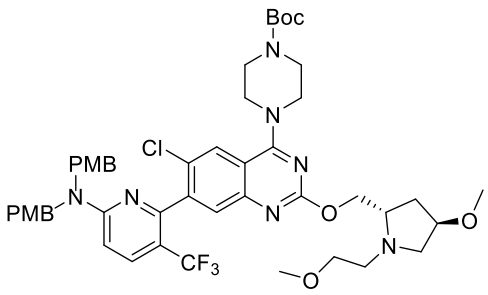
[0893] Una solución de metil (*2S,4R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato (5,0 g, 31,4 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (6,51 g, 46,8 mmol) y carbonato de cesio (20,5 g, 62,9 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener metil (*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato (4,4 g, 20,252 mmol, 64,5 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): 218,3 $[M+H]^+$

Etapa 4: ((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metanol



[0894] Una solución de metil (*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato (2,0 g, 9,2 mmol) e hidruro de litio y aluminio (700,0 mg, 18,42 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener ((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metanol (750 mg,3,963 mmol, 43,1 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, m/z): 190,3 $[M+H]^+$.

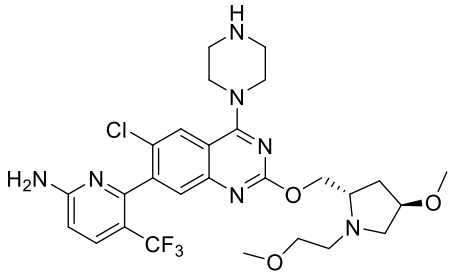
Etapa 5: *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato



[0895] Se agregó una solución de ((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metanol (650,0 mg, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) e hidruro de sodio (275,0 mg, 6,9 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (300,0 mg, 0,39 mmol) y se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio

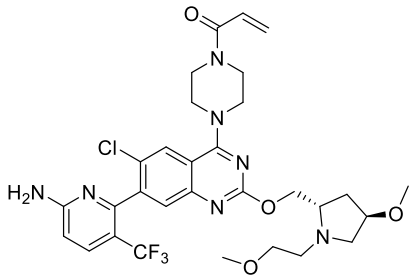
acuoso (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/alcohol de metilo (10/1) para obtener *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (240 mg, 0,26 mmol, 7,5 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, m/z): 936,6 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 6-(6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0896] Una solución de *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (230,0 mg, 0,250 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (50 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 6-(6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (120 mg, 0,20 mmol, 81,9 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, m/z): 596,2 $[M+H]^+$.

Etapa 7: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

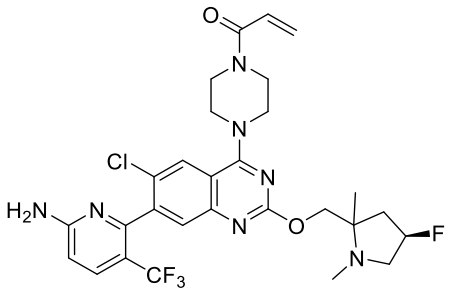


[0897] Una solución de 6-(6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (110 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (71,0 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a -78 °C durante 5 min. Se agregó cloruro de acriloílo (15,0 mg, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La reacción se inactivó con cloruro de

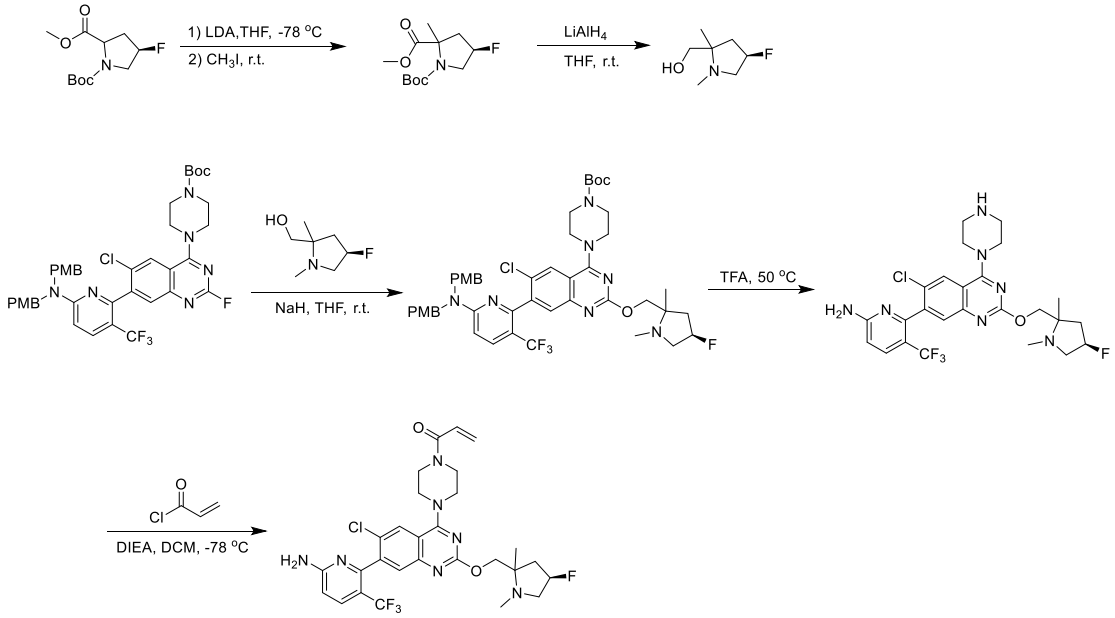
amonio acuoso (5 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (5 x 8 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((*2S,4R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (22,2 mg, 0,034 mmol, 18,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 650,4 $[M+H]^+$.

[0898] **Ejemplo 95:** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 1H), 5,84 – 5,77 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 5H), 3,92 (s, 4H), 3,66 – 3,36 (m, 5H), 3,33 (s, 5H), 3,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,05 – 2,78 (m, 2H), 2,55 – 1,88 (m, 2H).

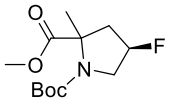
Ejemplo 96: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

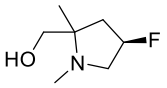


Etapa 1: 1-(*ter*-butil) 2-metil (4R)-4-fluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato



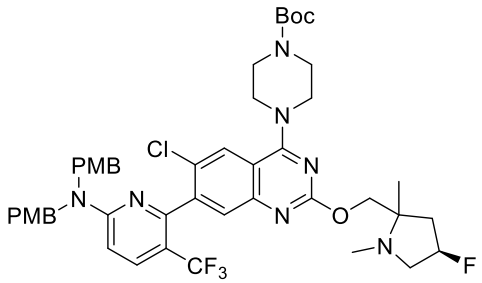
[0899] A una solución de 1-(*ter*-butil) 2-metil (4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (5,00 g, 20,22 mmol) en tetrahidrofurano (19 ml), se agregó diisopropilamida de litio (12,1 ml, 24,17 mmol, 2,0M en tetrahidrofurano) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se agregó yodometano (4,31 g, 30,33 mmol) a -78 °C, y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, y el producto crudo se usó en la siguiente reacción. LC-MS: (ESI, *m/z*): 206,1 $[M-55]^+$

Etapa 2: [(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol



[0900] A una solución de 1-(*ter*-butil) 2-metil (4R)-4-fluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (4,00 g, crudo) en tetrahidrofurano (75 ml), se agregó hidruro de litio y aluminio (1,45 g, 38,27 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua, se filtró, y el filtrado se concentró. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (96/4) para obtener 700 mg (31,1 %) de [(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 148,1 $[M+H]^+$

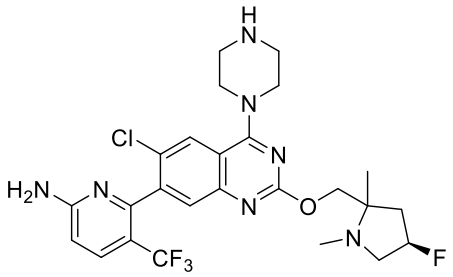
Etapa 3: *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato



[0901] A una solución de [(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol (479,6 mg, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml), se agregó hidruro de sodio (208,5 mg, 5,21 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó *ter*-butil 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 3**) (500,0 mg, 0,65 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Luego la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en

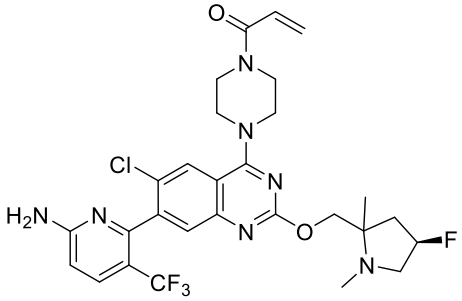
gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (96/4) para obtener 450 mg de (80 %) de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): 894,5 $[M+H]^+$

Etapa 4: 6-[6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0902] Una solución de *ter*-butil 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (420,0 mg, 0,47 mmol) en ácido trifluoroacético (42 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez que se completó, la reacción se concentró. El pH se ajustó a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se concentró. El crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554,1 $[M+H]^+$

Etapa 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

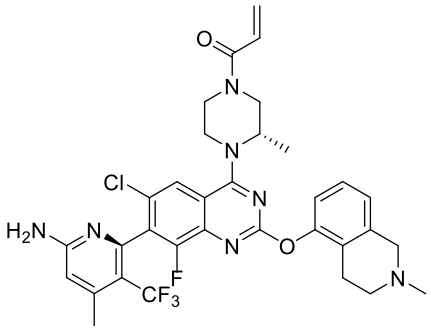


[0903] A una solución de 6-[6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (160,0 mg, 0,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (149,03 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (14,76 ml), se agregó cloruro de acriloílo (18,3 mg, 0,20 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa - Columna, gel de sílice C18; Fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, B % (5 %~ 70 % en 30 min); detector, UV 254 nm. La mezcla

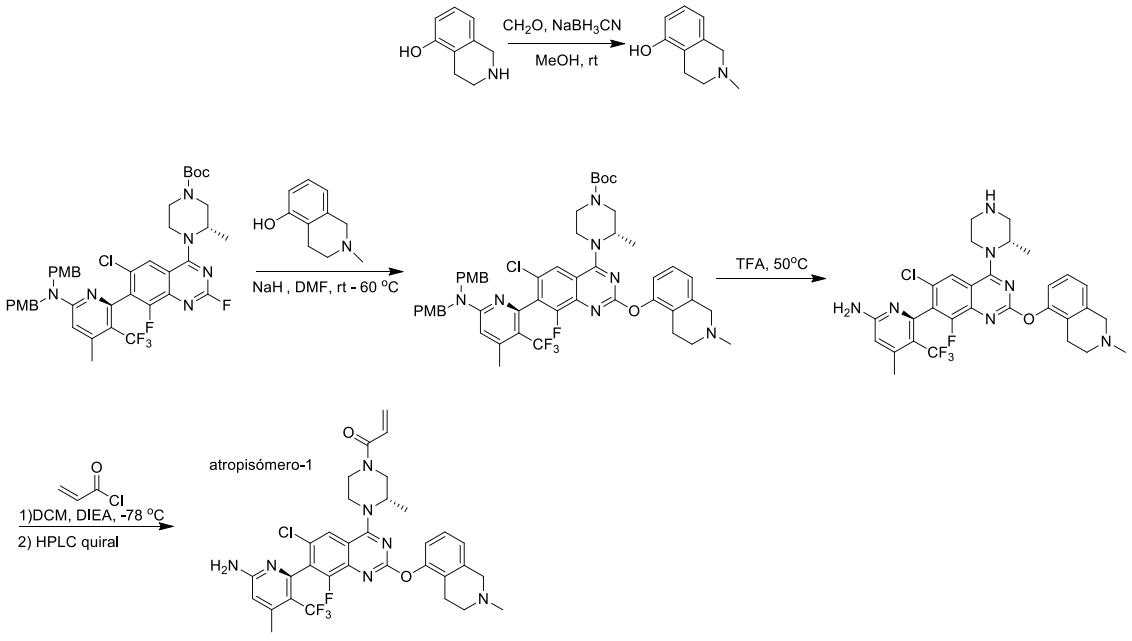
resultante se volvió a purificar directamente mediante HPLC preparativa - Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*15mm, 5um, C-0013; Fase móvil, A: 10 mmol/l de NH_4HCO_3 en agua, B: ACN y B % (51 %~73 % en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener 47 mg (26,8 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): 608,2 $[M+H]^+$

[0904] **Ejemplo 96:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 56 Hz, 1H), 4,16-4,16 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 6H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,00 (m, 2H), 1,02 (s, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 608,2 $[M+H]^+$

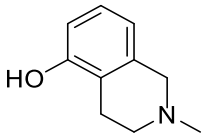
Ejemplo 97: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

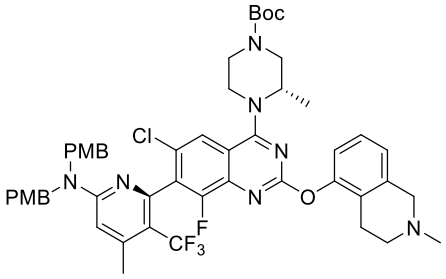


Etapa 1: 2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-ol



[0905] Una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ol (1,0 g, 6,7 mmol) y formaldehído (0,4 g, 13,4 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 10 minutos. Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (1,3 g, 20,1 mmol) y se agitó a 25 ºC durante 30 minutos. Una vez que se completó, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para obtener 2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-ol (0,8 g, 4,5 mmol, 67,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 164,1 $[M+H]^+$.

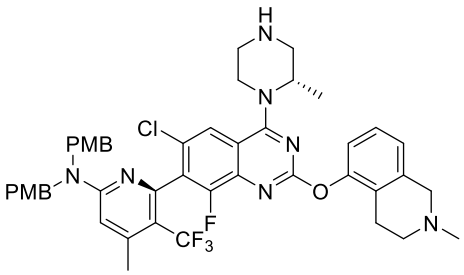
Etapa 2: ter-butil (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



[0906] Una solución de 2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-ol (0,8 g, 4,92 mmol) e hidruro de sodio (0,4 g, 9,84 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó *ter*-butil (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (ver Etapa 9 del Ejemplo 17a/17b) (2,0 g, 2,46 mmol) y se agitó a 60 ºC durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua (10 ml), se diluyó con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para obtener ter-butil (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,8 g, 0,77 mmol, 31,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 956,3 $[M+H]^+$.

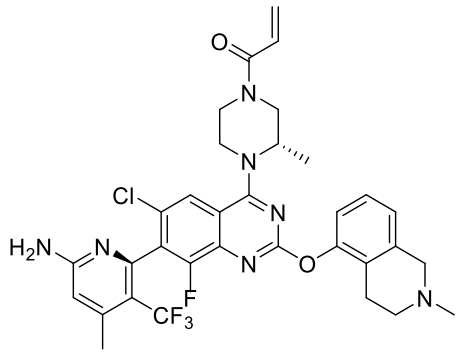
Etapa 3: 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)-4-((S)-

2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-7-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0907] Una solución de ter-butil (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,8 g, 0,78 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 ºC durante 5 horas. Después de la concentración, el pH se ajustó a ~7 con *N,N*-diisopropiletilamina (10 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo 0-40/ en agua) para obtener 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-7-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,23 g, 0,34 mmol, 43,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 616,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



[0908] Una solución de 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-7-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,23 g, 0,37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 g, 0,75 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a -78 ºC durante 2 minutos. Luego se agregó cloruro de acriloílo (0,03 g, 0,37 mmol) y se agitó a -78 ºC durante 20 minutos. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (20 ml x 3). La capa orgánica se secó en

sulfato de sodio anhidro y se concentró. 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 HPLC preparativa quiral - Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5um; Fase móvil A: Hex(8mmol/l de amoníaco. metanol), Fase móvil B: EtOH; velocidad de flujo:18 ml/min para obtener 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (38,9 mg, 0,0575 mmol, 15,4 % de rendimiento) a 6,942 min. LCMS (ESI, m/z): 670,3 $[M+H]^+$

[0909] **Ejemplo 97:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) 7,84 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,22 – 6,12 (m, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 29,3 Hz, 1H), 4,30 – 3,86 (m, 3H), 3,55 (td, *J* = 24,5, 23,0, 13,2 Hz, 4H), 3,24 – 3,02 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H).

[0910] Los datos de los Ejemplos 1-97 se sintetizan en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo N.º	**^{1}H RMN**	**MS $(M+H)^+$**
1	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,3, 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dq, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (ddd, *J* = 8,5, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,01-3,73 (m, 8H),	445,1
2	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (ddd, *J* = 4,8, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 7,8, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 2,14 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H),	394,1
3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 43,6 Hz, 8H),	446,1
4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,09 (dt, *J* = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,74 (m, 8H),	446,1
5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,75 (m, 8H),	479,1

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,74-6,63 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,78-3,99 (m, 11H),	475,1
7	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 8,5, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,24-6,08 (m, 3H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,90-3,74 (m, 4H),	463,1
8	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 8,5, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 3H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 4H), 3,82 (d, *J* = 29,0 Hz, 4H),	463,1
9	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H),	481,1
10	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 6,5, 4,0 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H),	481,1
11	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,91-3,73 (m, 8H), 2,21 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 3H),	427,1
12	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 58,3 Hz, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,73 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,90-3,59 (m, 10H), 2,19 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 3H), 1,20-1,09 (m, 6H),	546,2
13	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,79-5,69 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 8H), 2,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H),	423,1
14	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,23-6,14 (m, 3H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 39,2, 5,3 Hz, 8H), 2,28 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H),	443,1

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
15	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* =16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* =10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 2,00 (s, 3H),	409,1
16	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 14,4, 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	451,2
17a	^{1}H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,64 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,78-4,40 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,72-3,45 (m, 2H), 3,31-2,98 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,36-1,34 (m, 3H),	622,2
17b	^{1}H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,63 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 3H),	622,2
18a	^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 4,19-3,94 (m, 3H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,43-3,07 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, *J*=16,4, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,27 (t, *J*=6,8 Hz, 3H)	654,2
18b	^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 4,20-3,93 (m, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,51-3,09 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, *J*=16,4, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,30 (t, *J*=8,0 Hz, 3H)	654,2
19	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,67 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 5,83-5,80 (m,1H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,20-4,02 (m, 1H), 3,80-3,52 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H),	509,1
20	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,50 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 8H), 3,78-3,61 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 2H)	484,2

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
21	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,02 (dd, *J* = 19,2, 18,4 Hz, 3H),	493,2
22	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, ppm) δ 9,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,65(m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H),	501,1
23	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,88 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,47 (dd, *J* = 13,8, 7,8 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,40 (t, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,32-3,14 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,51 (s, 3H),	528,1
24	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,90 (s, 1H), 8,21-8,09 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,47-4,21 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,73 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,59-3,09 (m, 4H), 2,51 (s, 3H)	518,1
25	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,63 (d, 0,9 Hz, 1H), 6,27 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5,90 -5,80 (m, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 4,55-4,20 (m, 3H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 1H),	531,1
26	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,38-5,32 (dd, *J*= 18,8, 3,6 Hz, 1H), 5,29-5,25 (dd, *J*= 13,2, 4,0 Hz, 1H), 4,09-3,96 (m, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,47 (s, 3H),	495,1
27	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 3H), 6,41 (d, *J* =5,2 Hz, 2H), 6,18 (d, *J* =16,4, 2,0 Hz, 1H), 5,75(dd, *J* =10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,94-3,77 (m, 8H),	481,1
28	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H),6,60 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* =16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* =10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,86-3,72 (m, 4H), 3,42 (s, 3H),	507,1
29	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,62 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 8H), 1,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H),0,97-0,83 (m, 3H), 0,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H),	469,2
30	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,22-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 4H), 3,88-3,70 (m, 4H), 2,37 (s, 3H),	545,1

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
31	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,16 (s, 1H), 7,59-7,25 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,5, 1,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,45 (s, 3H),	507,2
32	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H),	491,1
33	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,89-6,70 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 8H), 1,99 (s, 3H)	477,1
34	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,42-6,37 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,81 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,05-3,80 (m, 8H), 2,19 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,88 (s, 2H),	503,1
35	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,87-3,79(m, 8H)	463,1
36	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,98 -3,92 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H),	513,2
37	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol- d_4, *ppm*) δ 8,71 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 4H), 3,99-3,94 (m, 4H),	503,2
38	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d, *ppm*) δ 8,80 (s, 1H), 8,18-8,06 (s, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 6,39 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 9H), 1,35-1,34 (m, 6H),	487,2
39	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,09-4,06 (m, 4H), 3,97-3,95 (m, 4H),	484,2
40	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,95-3,92 (m, 4H),	479,1

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
41	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 2H), 6,53-6,16 (m, 2H), 5,81 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,03-3,99 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H),	445,1
42	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,05-3,92 (m, 8H), 2,99 (s, 3H),	473,1
43	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (brs, 2H), 3,94-3,85 (m, 8H), 3,34-2,99 (m, 2H),	477,1
44	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 8H), 2,48-2,46 (m, 3H),	477,1
45	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (brs, 4H), 4,04-3,92 (m, 6H), 3,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H),	549,2
46a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 5,67 (brs, 1H), 5,55 (dd, *J* = 4,0, 1,3 Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dq, *J* = 14,1, 2,3 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (brs, 1H), 3,72 (ddd, *J* = 13,9, 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H),	506,1
46b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 5,67 (brs, 1H), 5,55 (dd, *J* = 4,0, 1,3 Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dq, *J* = 14,1, 2,3 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (brs, 1H), 3,72 (ddd, *J* = 13,9, 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H),	506,1
47	^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3, *ppm*) δ 8,77 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (brs, 2H), 3,92-3,78 (m, 11H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,69-0,66 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H),	431,2
48	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,69 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 6,89-6,76 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,88 (brs, 6H), 3,79 (brs, 2H),	463,1
49	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,96-3,93(m, 4H),	463,1

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
50	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*, *ppm*) δ 9,33 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,29 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (ddd, *J* = 10,2, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H),	434,1
51	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 1H),	477,1
52	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,67 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88-6,81 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (brs, 7H), 3,78 (brs, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H),	491,1
53	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,96-3,91 (m, 4H), 2,91 (s, 3H),	477,1
54	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,92-6,80 (m, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,9, 5,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 4,59-4,41 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,23-4,05 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),	477,1
55	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,48 – 5,18 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,36 (dt, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 4,21 (qd, J = 10,4, 9,0, 6,0 Hz, 3H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,40 – 2,34 (m, 6H), 2,23 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,67 (tdd, J = 16,1, 9,6, 4,8 Hz, 3H),	647,3
56	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 18,0, 4,1 Hz, 1H), 5,37 – 5,08 (m, 2H), 4,39 (ddd, J = 11,5, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 4,25 (ddq, J = 24,9, 12,6, 5,3 Hz, 3H), 2,92 (dd, J = 10,2, 5,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 – 2,33 (m, 3H), 2,22 – 2,04 (m, 1H), 1,91 (dddd, J = 33,6, 14,8, 9,8, 5,9 Hz, 1H),	665,3
57	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,43 – 5,18 (m, 2H), 4,74 (d, J = 43,0 Hz, 3H), 4,43 – 4,12 (m, 5H), 2,99 – 2,93 (m, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,18 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,74 – 1,56 (m, 4H),	640,3
58	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,49 – 4,92 (m, 4H), 4,64 (s, 1H), 4,38 (dt, J = 10,6, 5,1 Hz, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 4,21 – 3,93 (m, 2H), 3,71 (d, J = 29,2 Hz, 2H), 3,53 – 3,37 (m, 2H), 3,07 – 2,84 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 4H), 2,38 – 2,34 (m, 3H), 2,13 (ddd, J = 25,1, 10,7, 4,0 Hz, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 1H), 1,15 (d, J = 8,5 Hz, 3H),	679,3

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
59a	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 8,12 (d, *J* = 21 Hz, 1H), 6,84 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 36,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,47-4,00 (m, 5H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,45-1,26 (m, 3H),	688,2
59b	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) *δ* 8,13 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 30,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,30-3,90 (m, 4H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,28-3,04 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 6H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H),	688,2
60	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, *ppm*) δ 8,97 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,71 (m, 3H), 6,55 – 6,46 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,15 – 3,89 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H),	505,1
61	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7,94 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,95 - 6,72 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,31 - 3,92 (m, 4H), 3,73 - 3,51 (m, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,56 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H),	604,2
62a	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) *δ* 7,84 (s, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 – 6,28 (m, 1H), 5,85 – 5,82 (m, 1H), 4,57 – 4,40 (m, 3H), 4,30 – 4,03 (m, 2H), 3,81 – 3,55 (m, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,27 –3,20 (m, 1H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,90 – 1,74 (m, 3H),1,43 (s, 3H),	636,1
62b	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) *δ* 7,84 (s, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 – 6,28 (m, 1H), 5,85 – 5,82 (m, 1H), 4,57 – 4,40 (m, 3H), 4,30 – 4,03 (m, 2H), 3,81 – 3,55 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,27 –3,20 (m, 1H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 9 Hz, 3H),	636,1
63a	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) *δ* 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,8, 16,5 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,39-4,27(m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,72-3,41 (m, 2H), 3,40-2,95 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,52(s, 3H), 2,42-1,95 (m, 3H), 1,95-1,69 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 3H),	590,2

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
63b	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78-6,50 (m, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,1, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,45-4,32(m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 4,12-3,75 (m, 1H), 3,78-3,43 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,97-2,70 (m, 1H), 2,55(s, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,99-1,66 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 3H),	590,2
64a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 3,2 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,28-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),	636,2
64b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 3,2 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,28-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),	636,2
65	^{1} H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,84-4,63 (m, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 3,98 (m, 3H), 3,98-3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 6H), 2,18 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,35 - 1,23 (m, 3H),	654,3
66	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,40 – 4,19 (m, 1H), 4,15 – 3,89 (m, 2H), 3,62 – 3,40 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,40 – 2,25 (m, 8H), 2,13 – 1,97 (m, 3H), 1,68 – 1,52 (s, 4H), 1,39 – 1,25 (m, 3H),	618,2
67a	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,01-7,74 (m, 2H), 7,73-7,60 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,75-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,09 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,38-1,25 (m, 3H),	608,2
67b	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,05-7,75 (m, 2H), 7,73-7,53 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 1H), 7,00-6,6,63 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,15 (d, *J* = 21, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,80-1,53 (m, 3H), 1,33-1,17 (m, 3H),	608,2

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
68a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,81 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,20 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 3H), 4,11-3,93 (m, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),	640,2
68b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,79 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,19 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,31-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),	640,2
69	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,25 – 6,12 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 56,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51 – 4,19 (m, 3H), 4,19 – 3,91 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,45 (m, *J* = 25,6, 11,5, 5,3 Hz, 1H), 3,25 – 3,02 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 10,1, 5,3 Hz, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 7H), 2,24 – 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, *J* = 33,7, 14,9, 10,0, 6,0 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H),	640,2
70	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 10,0, 16,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,36 – 4,33 (m, 1H), 4,19 – 4,15 (m, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 8H), 2,96 – 2,95 (m, 1H), 2,68 – 2,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 3H),	576,2
71	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 1H), 6,71 – 6,66 (m, 1H), 6,31 – 6,25 (m, 1H), 5,86 – 5,75 (m, 1H), 4,52 – 4,48 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,56 – 3,36 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H),	620,3
72	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,69 – 6,56 (m, 2H), 6,43 – 6,34 (m, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,01 – 3,73 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,80 (s, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,52 (s, 1H), 0,31 (s, 1H),	602,2
73	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,34-6,18 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 4,06-3,84 (m, 8H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,69-2,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 1H), 1,26 (s, 3H),	626,2
74	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,4, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 8H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,57-1,52 (m, 6H),	604,4

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
75a	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,85 – 3,77 (m, 8H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,26 – 1,23 (m, 2H),	562,2
75b	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,85 – 3,77 (m, 8H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,26 – 1,23 (m, 2H),	562,2
76	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00-6,67 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,1, 16,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,1, 10,5 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,93-3,70 (m, 8H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 3H),	594,2
77	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,98-6,78 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 52,0, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 6H), 3,76 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 6,8, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H),	594,2
78a	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,05-3,86 (m, 8H), 3,13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 9, 3,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 1H), 0,45-0,26 (m, 1H),	588,3
78b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 10,8, 10,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2 Hz, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,14-3,68 (m, 8H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 1H), 0,63-0,47 (m, 1H),	588,2
79a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 12,0, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,95-3,62 (m, 8H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,35-1,20 (m, 3H),	564,2
79b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,93-3,65 (m, 8H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,40-1,29 (m, 3H),	564,2

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
80	^{1}H RMN (300 MHz, MeOD, *ppm*) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* = 10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,10-3,89 (m, 10H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,78-2,53 (m, 3H), 2,20-1,87 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 2H),	620,4
81a	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,53 (dd, *J* = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,72 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,31 – 6,25 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,35 – 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64 – 4,31 (m, 3H), 4,31 – 3,94 (m, 2H), 3,82 – 3,45 (m, 3H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,5, 3H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 1,98 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H),	624,3
81b	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ7,53 (dd, *J* = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,71 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,38 – 6,20 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,45 – 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64 – 4,31 (m, 3H), 4,31 – 3,94 (m, 2H), 3,82 – 3,45 (m, 3H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,5, 3H), 2,39 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 1,78 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H),	624,3
82a	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,42 – 5,02 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,42-3,93 (m, 3H), 3,86 – 3,39 (m, 4H), 3,21-3,00 (m, 1H), 2,77-2,51 (s, 4H), 2,51 – 2,39 (m, 3H), 2,38 – 1,92 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H),	658,3
82b	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,51 – 5,00 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,46-3,93 (m, 3H), 3,88 – 3,39 (m, 4H), 3,26-3,00 (m, 1H), 2,78-2,51 (m, 4H), 2,51 – 2,40 (m, 3H), 2,40 – 1,90 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H),	658,3
83a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 – 5,12 (m, 3H), 5,11 – 4,90 (m, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 4H), 4,35 – 4,01 (m, 1H), 3,91 – 3,59 (m, 3H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 1H),	683,3
83b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 – 5,12 (m, 3H), 5,11 – 4,92 (m, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 4H), 4,38 – 4,00 (m, 1H), 3,89 – 3,59 (m, 3H), 3,62 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 2H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,33 – 2,18 (m, 1H), 2,15 – 1,91 (m, 1H),	683,3
83c	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 – 5,11 (m, 3H), 5,08 – 4,93 (m, 1H), 4,66 – 4,39 (m, 4H), 4,38 – 4,10 (m, 1H), 3,89 – 3,49 (m, 4H), 3,19 – 3,04 (m, 3H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 1,98 (m, 1H),	683,3

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
83d	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 – 5,14 (m, 3H), 5,11 – 4,91 (m, 1H), 4,62 – 4,40 (m, 4H), 4,37 – 3,98 (m, 1H), 3,90 – 3,47 (m, 4H), 3,22 – 3,05 (m, 3H), 2,89 – 2,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 1H),	683,3
84a	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,26 – 6,11 (m, 1H), 5,81 – 5,66 (m, 3H), 5,18 (d, J = 56,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,50 – 4,23 (m, 3H), 4,19 – 3,91 (m, 2H), 3,74 – 3,38 (m, 3H), 3,26 – 2,85 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 4H), 2,24 – 2,05 (m, 4H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H),	586,3
84b	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,82 (s, 1H), 6,95 – 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 – 6,11 (m, 1H), 5,84 – 5,65 (m, 3H), 5,19 (d, J = 56,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,49 – 4,22 (m, 3H), 4,21 – 3,88 (m, 2H), 3,74 – 3,53 (m, 2H), 3,50 – 3,38 (m, 2H), 3,25 – 3,01 (m, 1H), 3,03 – 2,86 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 – 1,87 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H),	586,3
85	^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7,83 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 3H), 6,64-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47-4,23 (m, 3H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,65-3,30 (m, 3H), 3,24-2,98 (m, 2H), 2,90-2,68 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 3H), 2,37-2,32 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 3H), 1,27 (s, 3H),	652,3
86	^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,83-6,71 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 4,30-4,06 (m, 3H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 6H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H),	670,3
87	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,75 (m, 3H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,65 – 4,15 (m, 2H), 3,95 – 3,60 (m, 10H), 3,29 – 3,07 (m, 3H), 2,97 – 2,69 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 1,77 – 1,46 (m, 3H), 1,38 – 1,13 (m, 1H),	618,3
88	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 12,0, 18,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 3,0, 18,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 12,0, 27,0 Hz, 2H), 3,93-3,80 (m, 6H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 0,75-0,53 (m, 4H),	576,2
89	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,72 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 48 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,98-3,58 (m, 8H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 1H),	638,2

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
90	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,88-4,62 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 8H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H),	608,2
91	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,96 – 6,74 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 1H), 3,94 – 3,70 (m, 8H), 3,42 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,75 – 1,54 (m, 3H),	620,3
92	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,99-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 8H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 2H),	642,1
93	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,29 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 1H), 4,22 – 3,96 (m, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 1H), 3,80 – 3,52 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,28 – 1,77 (m, 4H), 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H),	608,3
94	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 10,4, 10,8 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,24 – 5,88 (m, 2H), 5,79 – 5,68 (m, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,92 – 3,68 (m, 8H), 3,39 – 3,21 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,67 – 1,56 (m, 1H),	626,3
95	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ8,10 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 1H), 5,84 – 5,77 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 5H), 3,92 (s, 4H), 3,66 – 3,36 (m, 5H), 3,33 (s, 5H), 3,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,05 – 2,78 (m, 2H), 2,55 – 1,88 (m, 2H),	650,4
96	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 56 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 6H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,00 (m, 2H), 1,02 (s, 3H),	608,2

Ejemplo N.º	^{1}H **RMN**	**MS (M+H)$^+$**
97	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 7,84 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,22 – 6,12 (m, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 29,3 Hz, 1H), 4,30 – 3,86 (m, 3H), 3,55 (td, *J* = 24,5, 23,0, 13,2 Hz, 4H), 3,24 – 3,02 (m, 1H), 2,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H),	670,3

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

[0911] 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 µM durante el intercambio, 150 µM 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).

[0912] El volumen de reacción final fue 20µl 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 extremo N, y el constructo Raf-RBD (residuos 51-186 de RAF1) tenía una etiqueta Flag en el extremo 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 3.

Ensayo de transferencia Western para alquilación en células de G12C de K-Ras

[0913] 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 µl de cada cavidad y se combinaran con amortiguador de carga y agente reductor. Después de calentar durante 10 minutos a 95 ºC, se cargaron 15µl 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 ºC 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.

[0914] Se usó una curva dosis-respuesta de 7 puntos para determinar la IC_{50} para cada compuesto. Los datos de alquilación celular se presentan a continuación en la Tabla 3.

[0915] La Tabla 3 proporciona los resultados de los ensayos de HTRF y transferencia Western como se describió anteriormente en la presente.

Tabla 3.

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)
1	0,084	0,56
2	4,1	16
3	6,9	21
4	ND	>30
5	0,9	2,8
6	5,1	10
7	0,017	0,075
8	0,24	0,72
9	0,014	0,093
10	0,4	2,3
11	1,2	4,7
12	1,4	8,1
13	0,18	1,3
14	0,064	0,4

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)
15	0,45	2,8
16	3	8,2
17a	<0,01	0,002
17b	0,6	0,56
18a	0,008	0,0032
18b	0,96	0,6
19	0,013	0,019
20	0,15	2,3
21	0,24	2,8
22	0,23	2,9
23	0,2	0,91
24	0,81	6,3
25	0,29	4,2
26	0,032	0,14
27	0,032	0,14
28	0,54	7,8
29	0,071	0,83
30	0,35	7,8
31	0,033	0,2
32	0,019	0,2
33	0,36	2,1
34	1	3,4
35	0,061	0,45
36	4	5,5
37	19	ND
38	9,2	7,1
39	2,1	10
40	0,2	1,1
41	0,59	16
42	>150	ND
43	0,35	3,2
44	0,015	0,062
45	0,059	2,4
46a	0,76	4,8
46b	0,032	0,27
47	0,75	3,9
48	0,032	0,14
49	0,053	0,25
50	0,88	5,3
51	0,29	2,8
52	0,025	0,086
53	0,87	3,4
54	0,035	0,14
55	<0,01	0,026
56	0,011	0,026
57	<0,010	0,23
58	0,014	0,033
59a	<0,010	0,0036

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)
59b	0,084	0,024
60	0,014	0,072
61	<0,010	0,002
62a	<0,010	0,004
62b	0,71	0,53
63a	0,007	0,004
63b	0,16	0,047
64a	3,3	2,5
64b	<0,010	0,031
65	0,013	0,0076
66	0,011	0,028
67a	<0,010	0,004
67b	0,073	0,032
68a	<0,010	0,013
68b	2,6	2,6
69	<0,010	0,001
70	<0,010	0,019
71	0,011	0,018
72	0,013	0,055
73	0,026	0,11
74	0,012	0,11
75a	<0,010	0,1
75b	<0,010	0,035
76	0,013	0,14
77	<0,010	0,025
78a	<0,010	0,056
78b	<0,010	0,04
79a	0,022	0,15
79b	0,017	0,14
80	0,01	0,071
81a	0,01	0,0019
81b	0,2	0,032
82a	<0,010	0,01
82b	0,88	1,3
83a	4	1
83b	2,9	0,97
83c	0,01	0,031
83d	0,02	0,0014
84a	0,01	0,0055
84b	0,21	0,09
85	0,012	0,11
86	0,028	0,0047
87	0,023	0,18
88	0,025	0,24
89	0,011	0,029
90	0,012	0,055
91	0,012	0,04
92	0,012	0,018

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)
93	0,079	0,13
94	0,023	0,13
95	0,013	0,072
96	<0,010	0,022
97	<0,010	0,022

ND = no determinada

Ensayo de estabilidad en sangre

[0916] 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 compuestos de ejemplo se indica en la Tabla 4.

Tabla 4.

Ejemplo N.º	Semivida (min)
17a	360
18a	240
19	160
59a	390
61	160
62a	310
65	37
67a	250
68a	>540
69	>540
70	61
71	91
81a	47
83d	>540
84a	420
86	290
92	180

Ensayo CTG de cultivo en 3D de viabilidad y selectividad de G12C de K-Ras

[0917] 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.

* * * * * *

[0918] 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.

[0919] 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.

[0920] 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.